

Université de Montréal

**Processus de binding actif en mémoire de travail
préservé chez des adultes autistes sans déficience
intellectuelle**

par Molderez Sacha

Département de Neurosciences

Faculté de Médecine

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Science (MSc.)
en Neurosciences

Mai, 2018

© Molderez, 2018

Résumé

Le trouble du spectre autistique est une condition neuro-développementale qui se caractérise par une altération de diverses fonctions cognitives, dont la mémoire de travail. La mémoire de travail (MdT) est une fonction exécutive essentielle puisqu'elle permet de garder activées des informations suffisamment longtemps en mémoire afin d'accomplir une tâche. Ce déficit pourrait être dû à une diminution de l'activité préfrontale et une communication diminuée entre les régions frontales et pariétales. En MdT, le concept de binding, peu étudié mais de grande importance, se définit comme étant la capacité à faire des associations entre les informations. Deux formes de binding coexistent, l'une étant une forme automatique de binding, se faisant à l'insu de l'individu, et la seconde une forme contrôlée, pour laquelle un effort conscient de la part de l'individu, afin de créer le lien entre les informations, est requis. L'objectif de l'étude est d'étudier les mécanismes cérébraux sous-tendant ces deux formes de binding, avec une attention plus particulière pour le binding actif. L'hypothèse comportementale est que les adultes présentant un trouble autistique sans déficience intellectuelle démontreront une atteinte spécifique du binding actif, comparativement à une atteinte moindre du binding passif. Ceci se traduira sur le plan cérébral par une perturbation de la connectivité préfronto-hippocampique, mais une activité préservée de l'hippocampe durant la tâche de binding actif comparativement à la tâche de binding passif. Enfin, la littérature évaluant les anomalies structurelles et anatomiques dans l'autisme rapportent un élargissement du volume de l'hippocampe, du CPF et du lobe pariétal droit ainsi qu'une diminution du volume du lobe pariétal gauche, toutes trois faisant partie du réseau neuronal responsable de la MdT. Ces différences structurelles pourraient avoir un impact sur les performances en binding des individus autistes. L'hypothèse concernant les analyses anatomiques prédit donc que les participants TSA présenteront un volume de matière grise du CPF et du lobe pariétal droit plus

important que les individus NT, ainsi qu'un volume du lobe pariétal gauche diminué. Les performances en binding actif seront corrélées aux différences volumétriques comparativement aux performances de binding passif. Dix-huits participants TSA ainsi que dix-huits participants contrôles ont effectué une tâche dans une machine IRM. La tâche consiste en la présentation de mots et d'ellipses (indiquant la position spatiale) de couleur, à mémoriser. Deux conditions sont présentées, la première visant à étudier le binding passif, la seconde étudie le concept de binding actif. Les résultats suggèrent que les deux formes de binding sont préservées dans l'autisme. Au niveau cérébral pour le binding actif, lors de la phase de maintien en MdT, les participants TSA ont présenté une activation plus faible dans le gyrus frontal inférieur droit, ainsi qu'une activation plus importante dans la région pariétal et frontale, au niveau du gyrus post-central pariétal droit et du gyrus frontal précentral droit. Ces résultats semblent indiquer une utilisation différentes entre les deux groupes des ressources cérébrales. Au niveau anatomique, un volume de matière grise plus important chez les participants TSA a été retrouvé dans la région limbique, temporale, occipitale, frontale, cingulaire et pariétale.

Mots clés: Trouble du spectre de l'autisme, mémoire de travail, binding actif, IRM.

Abstract

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition characterized by socio-communicative deficits, as well as restrictive interests and repetitive behaviors. Alterations in executive functions, including in working memory (WM), can also be found throughout the spectrum. WM is a temporary storage system allowing active conservation of information for a short period of time. The ability to associate different information together in WM, referred to as binding, is crucial for episodic memory and learning processes. There are two types of binding. Passive binding occurs when the association between two pieces of information is made unconsciously and automatically. Active binding requires a conscious effort to associate two pieces of information. These two types of binding rely on different neural substrates; passive binding is based on the functioning of the hippocampus, while active binding is based on the communication between the hippocampus and prefrontal cortex. Some studies have suggested impairments in WM tasks requiring intentional organisation of information in ASD. Other studies also suggested preserved capabilities in the passive form of binding in ASD. The objective of this project is to investigate the neural substrates underlying the two forms of binding in high functioning autistic adults, with more attention to the active form, using functional magnetic resonance imaging (fMRI). The study included 18 ASD participants and 18 controls (CT). All participants performed a WM task in an MRI scanner. The task consisted in the memorization of the association between three words and three spatial positions (defined by ellipses). At the behavioral level, both groups have a similar level of performance, which suggest that the active binding is preserved in autism. ASD participants showed higher levels of activation in the right frontal lobe (precentral gyrus), and in the right parietal lobe (postcentral gyrus) during the maintenance phase. They also showed lower levels of activation in the right inferior frontal gyrus. This

difference of levels of activation could mean that the two groups use their cerebral resources differently. At the anatomic level, ASD participants showed lower volume of grey matter in the limbic, temporal, occipital, frontal, occipital, frontal, cingulate and parietal regions.

Key words: Autistic spectrum disorder, working memory, active binding, MRI.

Chapitre 1 – Introduction.....	1
1. Autisme	1
A. Historique et évolution du trouble.....	1
B. Description du trouble.....	3
C. Etiologie et outils diagnostiques.....	5
D. Comorbidités.....	8
E. Prévalence du trouble	9
2. Principales théories cognitives dans l'autisme	11
A. Perspective spécifique	11
B. Perspective générale.....	17
C. Trouble des systèmes neuronaux.....	23
3. Les fonctions exécutives dans l'autisme	25
A. La flexibilité cognitive	26
B. La planification.....	27
C. L'inhibition	28
4. La mémoire de travail dans l'autisme.....	30
A. La mémoire de travail	30
B. Déficits en MdT dans l'autisme	38
5. Le processus de binding en mémoire de travail dans l'autisme	46
A. Le processus de binding.....	46
B. Substrats neuronaux sous-tendant le binding en MdT.....	47
C. Le processus de binding dans l'autisme	52
D. Substrats neuronaux sous-tendant le binding dans l'autisme	54
Objectifs	56
Hypothèses.....	57
Chapitre 2 – Méthode.....	59
1. Participants.....	59
A. TSA.....	59
B. NT.....	60
C. Données sociodémographiques	60
D. Recrutement.....	61
2. Protocole expérimental	67
A. Tâche expérimentale	67
B. Acquisition des données d'imagerie	70
3. Analyses des données comportementales	71
4. Analyses des données d'imagerie fonctionnelle	73
A. Prétraitement des données fonctionnelles.....	73
B. Analyses des données fonctionnelles.....	74
C. Corrélations entre les régions activées et les performances.....	76

5. Analyses des données d'imagerie anatomique.....	76
A. Prétraitement des données anatomiques.....	76
B. Analyses des données anatomiques.....	77
C. Corrélations entre les cartes statistiques et les performances	78
D. Corrélations entre les cartes statistiques et les données sociodémographiques	78
Chapitre 3 – Résultats.....	79
1. Résultats comportementaux.....	79
A. Binding passif et binding actif	79
B. Condition séparée	80
C. Corrélations entre les performances et les données sociodémographiques.....	81
2. Résultats en imagerie fonctionnelle.....	82
A. L'encodage.....	82
B. Le maintien	83
C. La récupération	85
D. Corrélations entre les régions activées et les performances en binding actif.....	88
3. Résultats en imagerie anatomique	88
A. Différence de volume de matière grise entre les TSA et les NT	88
B. Corrélations entre les cartes statistiques et les indices de performance	90
C. Corrélations entre les cartes statistiques et les données sociodémographiques.....	91
Chapitre 4 – Discussion.....	91
1. Absence de déficit en binding dans l'autisme	94
2. Association entre le binding actif et l'âge	101
3. Corrélats neuronaux sous-tendant le maintien en MdT pour le processus de binding dans l'autisme	104
A. Différences entre les groupes	104
B. Similitudes entre les groupes.....	107
4. Différences anatomiques entre les deux groupes	110
5. Limites de l'étude.....	114
6. Recherches futures: la connectivité cérébrale et fonctionnelle en lien avec le processus de binding en MdT dans l'autisme	117
Conclusion	118

Liste des tableaux

Chapitre 2

Tableau 1: Données sociodémographiques des participants des deux groupes.

Tableau 2: Corrélations entre l'indice de discrimination Pr et les variables sociodémographiques (âge et QI) chez les participants NT pour la condition de binding passif et actif.

Tableau 3: Corrélations entre l'indice de discrimination Pr et les variables sociodémographiques chez les participants TSA pour la condition de binding passif et actif.

Tableau 4: Tableau représentant les activations plus importantes pour le groupe TSA et pour le groupe NT, pour le maintien des informations (contraste binding contrôlé – binding automatique).

Tableau 5: Tableau présentant les régions communément activées entre les deux groupes (TSA-NT), pour le maintien des informations (contraste binding contrôlé – binding automatique).

Tableau 6: Tableau présentant les activations propres au groupe NT pour l'encodage et le maintien des informations (contraste binding contrôlé – binding automatique).

Tableau 7: Tableau présentant les activations propres au groupe TSA pour l'encodage et le maintien des informations (contraste binding contrôlé – binding automatique).

Tableau 8: Tableau présentant les régions plus importantes en volume de matière grise chez les participants TSA comparativement aux participants NT.

Tableau 9: Tableau présentant les résultats des corrélations entre les régions plus importantes en volume de matière grise avec les performances des participants NT.

Tableau 10: Tableau présentant les résultats des corrélations entre les régions plus importantes en volume de matière grise avec les performances des participants TSA.

Liste des figures

Chapitre 2

Figure 1: cette figure illustre la procédure et la chronologie des trois conditions expérimentales (passive, active et séparée) inspirée de celle de Grot & al. (2016).

Figure 2: cette figure illustre les différentes positions spatiales possibles lors de la tâche expérimentale.

Figure 3: Performances (indice Pr) selon la condition passive et la condition active et selon le groupe (NT-TSA). Les barres d'erreur représentent les erreurs types.

Figure 4: Performances (indice de discrimination Pr) de la condition séparée et selon le groupe (NT-TSA). Les barres d'erreur représentent les erreurs types.

Figure 5: Droite de régression représentant la corrélation significative entre les indices de discrimination Pr pour la condition binding actif et l'âge des participants TSA. R²: coefficient de détermination.

Figure 6: Région activée lors de l'encodage des informations chez les participants NT (contraste: binding actif - binding passif) en vue postérieur, dorsale et latérale.

Figure 7: Régions activées lors de l'encodage des informations chez les participants TSA (contraste: binding actif - binding passif) en vue postérieur, dorsale et latérale.

Figure 8: Régions activées de façon plus importante chez les participants TSA lors du maintien des informations (contraste: binding actif - binding passif) en vue antérieure, dorsale et latérale.

Figure 9: Régions activées de façon plus importante chez les participants NT lors du maintien des informations (contraste: binding actif - binding passif) en vue antérieure, ventrale et latérale.

Figure 10: Régions activées de façon similaire lors du maintien des informations chez les participants NT et les participants TSA (contraste: binding actif - binding passif) en vue postérieur, dorsale et latérale.

Figure 11: Régions activées lors du maintien des informations chez les participants NT (contraste: binding actif - binding passif) en vue postérieur, dorsale et latérale.

Figure 12: Régions activées lors du maintien des informations chez les participants TSA (contraste: binding actif - binding passif) en vue antérieure, dorsale et latérale.

Figure 13: Voxels montrant une augmentation de volume de matière grise chez les participants TSA comparativement aux participants NT. Six vues différentes; antérieure, postérieure, latérale droit, latérale gauche, ventrale et dorsale.

Liste des abréviations

ADI : Autism Diagnostic Interview

ADI-R : Autism Diagnostic Interview-Revised

ADOS : Autism Diagnostic Observation Schedule

ANOVA : Analyse de variance

APA : American Psychologist Association

BP : Boucle phonologique

CANTAB : Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery

CE : Centre executive

CPF : Cortex préfrontal

CPF DL : Cortex préfrontal dorsolateral

CVS : Calepin visuospatial

DC : Détection correcte

DI : Déficience intellectuelle

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders

DTI : IRM de tenseur de diffusion

FA : Fausses alarmes

FE : fonctions exécutives

GLM : General Linear Model

HD : hémisphère droit

HG : hémisphère gauche

HRDP : Hôpital Rivière-des-Prairies

LTM : Lobe temporal median

ICD : International Classification of Diseases

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMf : Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle

MdT : mémoire de travail

MNI : Montreal Neuroimaging Institute

NT : neurotypique

QI : Quotient intellectuel

SPM : Statistical Parametric Mapping

TDA : Trouble déficitaire de l'attention

TDAH : Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

TED: trouble envahissant du développement

TSA : trouble du spectre de l'autisme

UNF : Unité de neuroimagerie fonctionnelle

WAIS : Weschler Adult Intelligence Scale

WCST : Wisconsin Card Sorting Test

WISC : Weschler Intelligence Scale for Children

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur, Dr David Luck, de m'avoir offert l'opportunité de compléter ma formation en recherche en neurosciences dans son équipe au sein du centre de santé mentale de l'est de l'île de Montréal. Je voudrais également le remercier d'avoir cru en moi, et en mes capacités. Il m'a permis de découvrir en moi de nouvelles forces et faiblesses, ainsi que de consolider diverses connaissances et d'acquérir de nouvelles expertises en neuroimagerie ainsi qu'en analyses comportementales. Ensuite, j'aimerais remercier Dre Isabelle Soulières de m'avoir épaulée tout au long de ce projet.

J'aimerais également remercier Stéphanie Grot, assistante de recherche au sein du laboratoire, Marie-Eve Leclerc et Virginie Petel Légaré, anciennes étudiantes du laboratoire, pour m'avoir soutenue, écoutée et épaulée dans les différentes démarches de mon projet. Elles m'ont permis de développer des connaissances importantes en recherche, en neuroimagerie ainsi que dans les démarches de recrutement. Finalement, j'aimerais remercier mon conjoint ainsi que mes parents et mes amis qui m'ont soutenue tout le long de ma maîtrise et m'ont permis de garder la motivation dans les hauts comme dans les bas de mon parcours universitaire.

Chapitre 1 – Introduction

1. Autisme

A. Historique et évolution du trouble

Le terme “autisme”, issu du grec, signifie “soi-même” et avait été utilisé pour la première fois par Eugen Bleuler. Bleuler utilisait ce terme afin de décrire un état de repli des patients pour faire face aux expériences et perceptions externes intolérables (Fuentes, J., Bakare, M., Munir, K., Aguayo, P., Gaddour, N., Öner, Ö., & Mercadante, M., 2012). Ce n’est que trente ans plus tard, en 1943, que la première définition de l’autisme fut proposée par Kanner. Celui-ci proposa le terme d’*autisme infantile*, et le considéra comme un syndrome distinct. Ces observations ont été menées sur 11 enfants et il en déduisit une constellation unique de comportements typiques, ainsi que deux symptômes principaux, le “détachement autistique” (*aloofness*) et le besoin de similitude (*sameness*) (attachement à une routine, peu tolérants aux changements, répertoire réduit de comportements répétitifs) (Faras, H., Al Ateeqi, N., & Tidmarsh, L., 2010; Barthélémy, C., 2012; Feinstein, A., 2012; Fuentes, J., & al., 2012). Kanner observa alors que tous ces symptômes et comportements avaient une apparition précoce dans la vie de l’enfant. La définition de Kanner eut un impact important dans le domaine de la recherche, car celui-ci a décrit certains symptômes qui s’appliquent encore aujourd’hui à la définition de l’autisme (Sturmey, P., Sevin, J., 1994; Barthélémy, C., 2012; Feinstein, A., 2012). A la même époque, en 1944, Asperger fit les mêmes observations que Kanner chez de jeunes garçons “asociaux” qui présentaient une incapacité à établir des relations normales avec les personnes, de partager l’émotion et de s’ajuster socialement. Malgré un développement

hétérogène et lacunaire, ces garçons présentaient des compétences excellentes dans certains domaines (Faras, H., & al., 2010; Barthélémy, C, 2012). Cependant, les enfants décrits par Asperger différaient de ceux décrits par Kanner, car ceux-ci ne présentaient pas de retards notables dans le développement cognitif ou dans l'apparition du langage (Fuentes, J., & al., 2012).

Malheureusement, au milieu du vingtième siècle, époque où les théories psychanalytiques dominaient, les ressemblances théoriques avec la schizophrénie menèrent à un amalgame entre le TSA et les troubles psychotiques. En effet, beaucoup de chercheurs pensaient que les critères décrits par Kanner et Asperger étaient des signes de schizophrénie précoce. Pendant un demi siècle, l'autisme infantile fût ainsi retrouvé en référence à la schizophrénie, inscrit au chapitre de la psychose de l'enfant. Le repli apparent de ces enfants fût interprété comme étant similaire aux mécanismes de retrait défensif de la schizophrénie infantile. On considère généralement que la distinction claire entre ces deux troubles a été faite dans les années 1970 (Feinstein, A., 2012; Fuentes, J., & al., 2012).

Dans les années 80, une classe plus large de troubles, appelée “troubles envahissants du développement” (TED), a été créée et comprenait des formes moins sévères de l'autisme (Faras, H., & al., 2010; Feinstein, A., 2012). A partir de ces années-là, le diagnostic d'autisme prend une forme formelle! L'étude du trouble prend une grande élancée (Barthélémy, C, 2012; Feinstein, A., 2012). Ce n'est que dans le début des années 1990 que le Syndrôme d'Asperger apparaît dans les nosographies officielles, ainsi que plusieurs autres troubles, comme l'autisme atypique, ou encore le syndrome de Rett (Barthélémy, C, 2012; Feinstein, A., 2012).

Lorsque l'autisme est classé dans la catégorie des TED, dans le manuel DSM III, la conception des troubles précoces est profondément modifiée. Jusque-là considéré comme un syndrome rare, l'autisme devient un prototype des troubles graves et précoces dans le développement de l'enfant (Bursztejn, C., Raynaud, J. P., & Misés, R., 2011). Dans le DSM IV ainsi que dans le ICD-10, les TED sont caractérisés par des anomalies qualitatives et typiques du comportement des patients dans toutes les situations. Ils sont définis par la présence de trois déficits principaux variables en sévérité: les anomalies qualitatives dans les interactions sociales, les anomalies qualitatives dans la communication et enfin des modes répétitifs, restreints et stéréotypés de comportements, d'activités et d'intérêts (Faras, H., & al., 2010; Bursztejn, C., & al., 2011; Fuentes, J., & al., 2012; Manning-Courtney, P., Murray, D., Currans, K., Johnson, H., Bing, N., Kroeger-Geoppinger, K., ... & Messerschmidt, T., 2013).

B. Description du trouble

Dans le DSM V, la catégorie des TED a été remplacée par un nouvel ensemble de troubles nommé "les Troubles du spectre autistique" (TSA). Les trois critères principaux caractérisant les TED dans le DSM IV ont fait place à deux caractéristiques principales définissant les TSA (Fuentes, J., & al., 2012; APA, 2013; Manning-Courtney, P., & al., 2013). Les TSA sont définis comme un groupe de troubles neurodéveloppementaux caractérisés par des déficits persistants dans la communication et dans les interactions sociales à travers différents contextes (critère A) ainsi que par des comportements, intérêts et activités de types répétitifs, restreints et stéréotypés (critère B) (APA, 2013; Manning-Courtney, P., & al., 2013). Les déficits en communication et interactions sociales peuvent se manifester par un déficit en réciprocité sociale et émotionnelle, un déficit en communication non-verbales ou encore par un déficit en développement, maintien et

compréhension des relations sociales (APA, 2013). Ces déficits sont observés dans la vie de tous les jours, tel que par exemple par un manque d'attention conjointe lors d'une activité en groupe ou encore par un manque de discussion socialement partagée (Fuentes, J., & al., 2012). Le second critère regroupant les modes de comportements, d'intérêts et d'activités peut se manifester de plusieurs façons, et doit comprendre au moins deux des manifestations suivantes, afin de pouvoir établir un diagnostic : une utilisation stéréotypée ou répétitive des objets, des discours ou des mouvements moteurs; une réticence au changement, besoin de routines ou encore des comportements verbaux et non-verbaux ritualisés; des intérêts très restreints et d'une intensité anormale; et enfin, une réaction aux inputs sensoriels anormales (APA, 2013). Les intérêts restreints chez les sujets présentant un TSA peuvent se manifester par des collections, des lectures abondantes ou encore par l'adhésion à des groupes d'intérêt (Fuentes, J., & al., 2012). Les intérêts peuvent être similaires à ceux des personnes neurotypiques (NT), ou inhabituels (APA, 2013). Les symptômes doivent être présents tôt durant le développement (critère C) et doivent causer un dysfonctionnement majeur dans le quotidien social et professionnel, ou tout autres sphères importantes dans la vie de la personne (critère D). Les déficits présentés ci-dessus ne doivent pas être mieux expliqués par une déficience intellectuelle ou un retard de développement global (critère E). Les critères de A à D doivent être présents afin d'établir un diagnostic de TSA. D'autres aspects doivent être mentionnés lors de l'évaluation tels que :

- Présence ou non de déficit intellectuel
- Présence ou non de trouble du langage
- Associé à une condition médicale, une condition génétique ou un facteur environnemental connu

- Associé ou non à un autre trouble neurodéveloppemental, mental ou comportemental
- Présence ou non de catatonie.

Ensuite, la sévérité du TSA est basée seulement sur les critères A et B, correspondant aux problèmes de communications et d'interactions sociales ainsi que sur les modes de comportements, intérêts et activités répétitifs et restreints. Celle-ci doit être évaluée en fonction du support nécessaire et quotidien à apporter à l'individu diagnostiqué comme ayant un TSA, prodigué par une personne donnant des soins (*caregiver*) (APA, 2013).

C. Etiologie et outils diagnostiques

L'étiologie du TSA demeure encore inconnue (Shangraw, K., 2007; Faras, H., & al., 2010). Le diagnostic de ce trouble n'est pas basé sur la cause, mais bien sur les comportements observés (Shangraw, K., 2007). Dans les années 50, la mauvaise éducation des enfants, causées par des parents distants et rejetants, avait été mise en avant comme cause principale du TSA. Très vite écartée, cette hypothèse a fait place à différents facteurs de risque (Fuentes, J., & al., 2012) et une théorie étiologique multifactorielle avec une base génétique importante (Faras, H., & al., 2010).

Tout d'abord, les **facteurs génétiques** ont beaucoup été étudiés (Smalley, S. L., 1991; Muhle, R., Trentacoste, S. V., Rapin, I., 2004; Freitag, C.M., Staal, W., Klauck, S. M. & al., 2010; Faras, H., & al., 2010). Les études sur les jumeaux et sur leur famille ont rapporté une héritabilité de 90% chez les jumeaux (Freitag, C. M., 2007; Faras, H., & al., 2010; APA, 2013) ainsi qu'une chance 10,9 plus élevée d'avoir un enfant autiste lorsque qu'un membre de la fratrie est atteint (Constantino, J. N., Zhang, Y., Frazier, T., Abbacchi, A. M., & Law, P., 2010). Aucun gène unique n'a été identifié comme cause de l'autisme et

des études sont menées afin d'étudier des combinaisons de gènes (Shangraw, K., 2007), des mutations génétique connue et de novo (APA, 2013) ainsi que des études sur des génomes entiers ou encore des gènes candidats (Freitag, C. M., & al., 2010). Mais, les facteurs génétiques sont hétérogènes, complexes et encore mal compris (Fuentes, J., 2012).

Ensuite, **les facteurs environnementaux** peuvent jouer un rôle dans l'apparition du trouble, tels que l'âge avancé des parents lors de la conception, un faible poids à la naissance (APA, 2013), l'exposition à certaines substances (Kinney, D. K., Barch, D. H., Chayka, B., Napoleon, S., & Munir, K. M., 2010), ou encore une carence maternelle en vitamine D (Grant, W. B., & Soles, C. M., 2009).

Finalement, grâce à la neuroimagerie, des **observations neuroanatomiques** du TSA ont pu être faites. Ces observations n'ont pas de valeur diagnostique mais nous permettent de mieux comprendre ce trouble neurodéveloppemental (Fuentes, J., 2012). Des chercheurs ont mis en évidence un développement anormal du cerveau, avec une croissance trop élevée au début de la vie, jusqu'à l'âge de 4-5 ans, suivie d'une période d'arrêt de croissance (Courchesne, E., 2004; Ecker, C., & Marquand, A., 2017). Certains autres aspects ont également été mis en évidence tels qu'une augmentation du volume cérébrale (matière grise et matière blanche), un élargissement des ventricules ou encore des anomalies dans la chimie du cerveau (Courchesne, E., Redcay, E., & Kennedy, D. P., 2004). Une différence notable dans le circuit de l'empathie impliquant l'amygdale, le cortex préfrontal ventromédian, les jonctions temporo-pariétales, et d'autres régions a également été mise en évidence. Ces différences neuroanatomiques dues à un développement atypique du cerveau pourraient interférer avec la connectivité entre certaines régions dans le cerveau (Ecker, C., & Marquand, A., 2017). La connectivité entre

le lobe frontal et le lobe pariétal serait, par exemple, perturbée et impliquée dans le style cognitif particulier des sujets TSA (Belmonte, M. K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L. M., Carper, R. A., & Webb, S. J., 2004).

Plusieurs outils diagnostiques existent pour déceler la présence d'un TSA, dans un but de recherche ou de diagnostic, comme L'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) et l'Autism Diagnostic Interview (ADI) (Lord, C., Rutter, M., Goode, S., Heemsbergen, J., Jordan, H., Mawhood, L., & Schopler, E., 1989; Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A., 1994; Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A., 1994; Lord, C., Pickles, A., McLennan, J., Rutter, M., Bregman, J., Folstein, S., ... & Minshew, N., 1997; Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E. H., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., ... & Rutter, M., 2000). Ces deux outils diagnostiques sont encore aujourd'hui considérés comme des standards pour l'évaluation du TSA (Faras, H., & al., 2010; Manning-Courtney, P., & al., 2013). En effet, ils sont souvent requis en recherche (Manning-Courtney, P., & al., 2013). Les deux protocoles standardisés sont des évaluations semi-structurées évaluant les trois catégories diagnostiques de l'autisme, la communication verbale et non-verbale, les comportements stéréotypés et les interactions sociales (Lord, C., & al., 1989; Tordjman, S., 2002). L'ADOS est une série d'échelles d'observation structurées et semi-structurées composées de mise en situation, d'activités et de jeux afin d'observer les comportements sociaux et la communication associés à l'autisme en fonction de l'âge et du développement de l'individu (Lord, C., & al., 1989; Lord, C., & al., 1994; Tordjman, S., 2002). Les quatre modules administrés ont une durée de 30 à 45 minutes et varient en fonction du niveau de langage du sujet (Lord, C., & al., 1994; Tordjman, S., 2002). L'ADI est une entrevue semi-structurée avec les parents ou la personne prenant soin de l'enfant (*caregiver*) permettant de décrire le comportement passé et quotidien de l'enfant selon

différentes échelles (Lord, C., & al., 1994; Tordjman, S., 2002). Le clinicien doit décrire chaque échelle selon son intensité et si les manifestations sont caractéristiques du comportement dans le TSA (Lord, C., & al., 1994). L'ADI a une durée de 2h à 4h (Tordjman, S., 2002) et est utilisé chez les enfants à partir de 18 mois et chez les adultes également (Lord, C., & al., 1994).

D. Comorbidités

La comorbidité dans le TSA est un phénomène connu et largement accepté. En effet, trois quarts de la population atteinte de TSA développerait des troubles telle que la dépression ou un déficit d'attention durant leur vie (Ghaziuddin, M., & Zafar, S., 2008; LoVullo, S. V., & Matson, J. L., 2009). Une grande partie de la population TSA présente une déficience intellectuelle (DI), qui est associée à un plus haut taux de comorbidités psychopathologiques. Beaucoup d'études ont cependant été mené sur les individus atteints du TSA et étant qualifiés de *high functioning* (ne présentant pas une DI) (LoVullo, S. V., & Matson, J. L., 2009). En effet, chez les sujets atteints d'autisme et présentant une DI, les symptômes tels que les retards de langage ou les stéréotypies du comportement sont plus sévères (Matson, J. L., & Nebel-Schwalm, M. S., 2007). De ce fait, les études menées sur des sujets atteints du TSA et ayant une DI doivent se baser sur l'observation des comportements puisque les symptômes de psychopathologies sont exprimés différemment dans cette population ce qui représente un challenge supplémentaire (LoVullo, S. V., & Matson, J. L., 2009). En plus de cette attention importante portée sur les autistes *high functioning*, peu d'études ont été menées sur les adultes atteint du TSA (Ghaziuddin, M., & Zafar, S., 2008; LoVullo, S. V., & Matson, J. L., 2009). Finalement, les symptômes des psychopathologies étudiées peuvent également être difficiles à différencier des symptômes caractéristiques de l'autisme (LoVullo, S. V., & Matson, J. L., 2009).

Cependant, suffisamment de littérature sur l'étude des comorbidités existe. Celle-ci suggère la présence de comorbidité entre le TSA et certaines formes de psychopathologies (Matson, J. L., & Nebel-Schwalm, M. S., 2007) ainsi que d'autres conditions (Billstedt, E., 2000). Dans l'étude de Hofvander et ses collègues (2009), trois groupes d'autistes, d'Asperger et d'individus présentant un TED non spécifié ont été évalués afin de déterminer le pourcentage de comorbidités avec certaines conditions. Les résultats ont montré que 53% avaient été diagnostiqués comme ayant un trouble de l'humeur, 50% ayant un trouble anxieux, 43% ayant un trouble de l'attention avec (TDAH) ou sans hyperactivité (TDA) ainsi que 14% présentant une dyslexie (Hofvander, B., Delorme, R., Chaste, P., Nydén, A., Wentz, E., Ståhlberg, O., ... & Råstam, M., 2009). D'autres études ont rapporté la présence de dépression chez les individus atteints du TSA ou l'apparition d'au moins un épisode de dépression majeure au cours de leur vie (Morgan, C. N., Roy, M., & Chance, P., 2003; Lugnegård, T., Hallerbäck, M. U., & Gillberg, C., 2011). Des liens entre le TSA et la schizophrénie, le trouble bipolaire (Morgan, C. N., & al., 2003; Stahlberg, O., Soderstrom, H., Rastam, M., & Gillberg, C., 2004), les troubles du sommeil (Richdale, A. L., & Schreck, K. A., 2009; APA, 2013), l'épilepsie (Morgan, C. N., & al., 2003; Steffenburg, S., Steffenburg, U., & Gillberg, C., 2003; Canitano, R., 2007; APA, 2013) ainsi que les troubles alimentaires (Billstedt, E., 2000) ont également été mis en évidence.

E. Prévalence du trouble

Dans la littérature, il n'existe pas de consensus concernant la prévalence exacte du TSA (Williams, J. G., Higgings, J. P. T., Brayne, C. E. G., 2006). La fréquence reportée par l'APA (2013) approche 1% de la population, mais d'autres études rapportent une prévalence proche de 2% (Williams, J. G., & al., 2006). Lorsque l'autisme uniquement est

pris en compte, la prévalence serait de 0,71% (Williams, J. G., & al., 2006). Une augmentation de la prévalence a été relevée par plusieurs études, même si celle-ci fait naître un débat (Williams, J. G., & al., 2006; Matson, J. L., & Kozlowski, A. M., 2011; Manning-Courtney, P., & al., 2013). En effet, cette augmentation pourrait être influencée par d'autres facteurs comme la formation professionnelle de la santé plus spécialisée dans les TSA (Williams, J. G., & al., 2006), les critères diagnostiques qui ont évolués, l'augmentation de la sensibilisation chez les éducateurs (Williams, J. G., & al., 2006; Manning-Courtney, P., & al., 2013) et également l'accès au soin plus facile de nos jours (Manning-Courtney, P., & al., 2013). Ensuite, la prévalence est plus importante chez les hommes que chez les femmes (un rapport de 4:1) (Faras, H., & al., 2010; Manning-Courtney, P., & al., 2013).

Des progrès importants ont été faits dans la caractérisation des altérations cognitives et neuropsychologiques associées aux TSA. Cependant, de nos jours, il n'existe pas encore un modèle théorique cohérent expliquant les divers déficits ainsi que les manifestations cliniques de ce trouble (Frith, U., 2003). Les nombreuses études menées sur les différents troubles cognitifs et sociaux ont amené différents chercheurs à proposer des théories cognitives pouvant expliquer des déficits spécifiques ou d'autres théories plus générales. Ces dernières se focalisent d'avantage sur des déficits du fonctionnement social ou non-social, ou encore sur une modalité de traitement de l'information plus spécifiques (Valeri, G., & Speranza, M., 2009).

2. Principales théories cognitives dans l'autisme

Des modèles théoriques ont été créés afin d'expliquer les différents troubles cognitifs et sociaux ainsi que les comportements atypiques des sujets autistes. Certains de ces modèles sont basés sur l'hypothèse d'un déficit spécifique dans le traitement des informations sociales, décrit comme un déficit primaire : **la perspective spécifique**. Cette perspective suggère que les déficits cognitifs sont hautement spécifiques et que ceux-ci impliquent prioritairement le fonctionnement socio-cognitif (Valeri, G., & Speranza, M., 2009), comme la théorie d'un déficit en théorie de l'esprit (Baron-Cohen, S., 1995). D'autres sont basés sur une hypothèse plus générale, **la perspective générale**, se focalisant moins sur l'étude de systèmes spécifiques mais d'avantage sur des déficits du fonctionnement social ou non-social, ou encore sur une modalité de traitement de l'information (Valeri, G., & Speranza, M., 2009), comme la théorie de la faible cohérence centrale (FCC) (Frith, U., 1989) ou encore la théorie du dysfonctionnement exécutif (Hughes, C., Russel, J., & Robbins, T. W., 1994). D'autres théories plus récentes décrivent l'autisme comme une manifestation d'un **trouble des systèmes neuraux** telle que la théorie de la sous-connectivité corticale. Ce trouble des systèmes neuraux expliquerait les manifestations comportementales atypiques chez les sujets autistes, comme les déficits en cognition sociale ou encore les avantages perceptuels que ceux-ci manifestent (Just, M. A., Keller, T. A., Malave, V. L., Kana, R. K., & Varma, S., 2012).

A. Perspective spécifique

I. DÉFICIT EN THÉORIE DE L'ESPRIT – DÉFICIT DE MENTALISATION

Dans le courant des années 80, les chercheurs commencent à s'intéresser au déficit de cognition sociale dans l'autisme. La cognition sociale est un traitement spécifique de

l'information sociale, comme par exemple les expressions émotionnelles, la perception des informations concernant les visages ou encore la compréhension des états mentaux des autres personnes (Valeri, G., & Speranza, M., 2009). Ce déficit en cognition sociale a amené certains chercheurs à étudier la mentalisation dans l'autisme (Baron-Cohen, S., Campbell, R., Karmiloff-Smith, A., Grant, J., & Walker, J., 1995; Baron-Cohen, S., 1995/2001). Ces études ont mené à l'élaboration de la théorie du déficit en théorie de l'esprit. La Théorie de l'Esprit est la capacité à attribuer des états mentaux à autrui ainsi qu'à soi-même (Baron-Cohen, S., 1995). La qualité des interactions sociales en dépend en grande partie car cette capacité permet aux personnes de trouver des explications aux comportements des autres ainsi que de les anticiper (Kana, R. K., Maximo, J. O., Williams, D. L., Keller, T. A., Schipul, S. E., Cherkassky, V. L., ... & Just, M. A., 2015). Les personnes atteintes du TSA présenteraient un déficit ou un retard sévère dans le développement de la théorie de l'esprit, ce qui expliquerait certains déficits du trouble dans les interactions sociales, la communication ou encore l'imagination (Happé, F. G. E., 1994; Baron-Cohen, S., 1995; Valeri, G., & Speranza, M., 2009). De nombreuses études ont été menées sur la théorie de l'esprit dans le TSA et ont trouvé des anomalies significatives dans les attributions de *Fausse croyance* (FC), ainsi que dans les compétences socio-cognitives telle que dans les tâches de *Vraie croyance*, dans le rapport entre voir et connaître mais aussi dans certains aspects des intentions et des désirs (Valeri, G., & Speranza, M., 2009). Les études ont été menées avec différents paradigmes comme par exemple la compréhension d'histoires étranges, incluant la compréhension de la motivation des personnages lorsque ceux-ci ont des états mentaux complexes telle que la persuasion (Happé, F. G. E., 1994). Un autre paradigme largement utilisé pourrait être la reconnaissance, à partir de photos, de certains états mentaux et états émotionnels complexes (Baron-Cohen, S., Jolliffe, T., Mortimore, C., & Robertson, M., 1997).

Dans des études plus récentes, les chercheurs ont mis en évidence deux systèmes dans la théorie de l'esprit (Apperly, I. A., & Butterfill, S. A., 2009; Frith, C. D., & Frith, U., 2008/2012; Schuwerk, T., & al., 2015). Le premier est un système implicite se développant tôt dans la petite enfance, et permettant à l'individu d'attribuer et d'anticiper les états mentaux d'autrui de façon rapide, inconsciente et inflexible (Schuwerk, T., Vuori, M., & Sodian, B., 2015). Cette forme implicite de la théorie de l'esprit est automatique dans les interactions sociales (Frith, C. D., & Frith, U., 2008). Le deuxième système est quant à lui explicite et nécessite un effort conscient de la part de l'individu afin d'attribuer de façon délibérée un état mental à autrui (un jugement). Il se développe plus tard dans l'enfance, à environ 4 ans (Schuwerk, T., & al., 2015). Cette attribution se fait de manière consciente, flexible et demande un effort cognitif plus important. Un déficit existerait dans le TSA au niveau implicite de la ToM. Mais les sujets atteints du TSA pourraient acquérir la forme explicite par l'apprentissage et l'expérience (Frith, C. D., & Frith, U., 2008; Senju, A., 2012; Schuwerk, T., & al., 2015). En effet dans l'étude de Schuwerk et ses collègues (2015), un déficit dans une tâche de FC a été mis en évidence pour le TSA mais ce déficit disparaissait lorsque la FC était apprise lors de plusieurs essais consécutifs (Schuwerk, T., & al., 2015). Plus d'étude sur les formes implicites et explicites de la cognition sociales sont encore à mener afin de mettre en évidence les systèmes conservés et ceux atteints dans le TSA.

Limites de la théorie en déficit de la théorie de l'esprit

Bien que la théorie en déficit de la ToM expliquent les caractéristiques cliniques telles que les altérations des interactions sociales et de la communication, celle-ci n'explique pas d'autres caractéristiques typiques du TSA comme les comportements répétitifs et stéréotypés ainsi que le profil cognitif atypique (Valeri, G., & Speranza, M.,

2009). Enfin, certains modulateurs de la théorie de l'esprit entrent également en jeux et peuvent modérer le déficit, tel que l'âge, un retard mental ainsi que les capacités verbales (Happé, F. G. E., 1995).

II. THÉORIE DE L'EMPATHIE ET DE LA SYSTÉMISATION ET LE CERVEAU MÂLE EXTRÊME

Le théorie de l'Empathie et de la Systématisation explique les difficultés en communication et interactions sociales dans l'autisme par un manque ou un retard dans le développement de l'empathie ainsi que par des capacités intactes voir supérieures en systématisation (Baron-Cohen, S., 2002/2009). **L'empathie** est définie comme étant la faculté d'identifier les émotions et les pensées d'une personne. Tout comme la ToM, l'empathie nécessite la capacité d'attribuer des états mentaux aux autres personne. Ainsi, elle nous permet de prédire le comportement des individus. Cependant, l'empathie comprend une deuxième composante, n'apparaissant pas dans la ToM: l'élément de réponse. En effet, l'empathie permet de répondre de façon adéquate aux états émotionnels et mentaux de l'autre personne (Baron-Cohen, S., 2002/2009). **La systématisation** est la faculté de construire ou d'analyser un système. Un système est défini comme toute chose intégrant un *input* et délivrant un *output*. La systématisation nous permet de comprendre les règles que suivent le système, afin de pouvoir prédire comment le système se comporte (exemple de systèmes: système technique, système abstrait, système social, système motorisé, système naturel, ou encore système organisé) (Baron-Cohen, S., 2002/2009). La théorie de Baron-Cohen (2002) prédit que les femmes auraient un degré d'empathie spontané plus important que les hommes, et les hommes quant à eux auraient des capacités de systématisation spontanées plus développées que les femmes. Certaines personnes peuvent également être balancées, lorsque les capacités d'empathie et de systématisation

sont toutes deux développées équitablement. Ensuite, le **cerveau mâle extrême** fait référence aux individus qui auraient des habiletés d'empathie hypo-développées, et des capacités de systématisation hyper-développées. Le **cerveau femelle extrême**, au contraire, fait référence aux individus qui auraient des habiletés de systématisation hypo-développées, et des capacités d'empathie hyper-développées (Baron-Cohen, S., 2002).

La théorie du cerveau mal extrême dans le TSA a été premièrement suggérée par Hans Asperger en 1994. Celle-ci suggère que les individus autistes auraient des habiletés au niveau de la systématisation préservées, voire même supérieures comparativement aux compétences d'empathie qui seraient altérées (Baron-Cohen, S., 2002/2009; Valeri, G., & Speranza, M., 2009). Cette théorie est supportée par des études qui montrent un déficit en mentalisation, composante de la capacité d'empathie dans l'autisme (Happé, F. G. E., 1994; Baron-Cohen, S., 1995; Baron-Cohen, S., Jolliffe, T., Mortimore, C., & Robertson, M., 1997; Baron-Cohen, S., 2002/2009; Valeri, G., & Speranza, M., 2009), ainsi qu'un déficit dans la compréhension des états mentaux complexes (Happé, F. G. E., 1994), des scores moins élevés au niveau du quotient d'empathie (Auyeung, B., Wheelwright, S., Allison, C., Atkinson, M., Samarawickrema, N., & Baron-Cohen, S., 2009) et des performances inférieures au test de faux pas (test de sensibilité sociale) (Baron-Cohen, S., O'riordan, M., Stone, V., Jones, R., & Plaisted, K., 1999) . Le test du faux a été créé par Baron Cohen et ses collègue (1999) afin de pouvoir étudier la ToM chez les enfants entre 9 et 11 ans. Celui-ci évalue la capacité des enfants à reconnaître des maladroesses sociales, appelées ici faux pas. Ce test comprend 10 histoire, dont 5 comportant un faux pas et 5 n'en comportant pas. Après, plusieurs questions sont posées aux participants, comme par exemple s'ils ont détecté ou non un faux pas (Baron-Cohen, S., & al., 1999). Ensuite, des études ont montré que les personnes autistes adoptent plus des comportements et des

activités qui comportent des systèmes et des processus (Baron-Cohen, S., & Wheelwright, S., 2004; Auyeung, B., & al., 2009) comme un attrait particulier pour les mathématiques. Par exemple, les sujets autistes ont des scores supérieurs au quotient de systématisation (quotient mesurant les compétences en systématisation) (Baron-Cohen, S., Richler, J., Bisarya, D., Gurunathan, N., & Wheelwright, S., 2003; Auyeung, B., & al., 2009), ainsi que des meilleures performances au test de séquençage de photos lorsqu'il fallait utiliser des principes physiques et causales afin de les trier. Ils montraient des performances inférieures lorsque le séquençage se faisait selon un critère psychologique ou intentionnel (Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U., 1986). Enfin, certains individus autistes développent des intérêts et des habiletés très poussés dans certains domaines comme les mathématiques, la musique ou encore en sciences, tous des domaines très systématisables (Baron-Cohen, S., & Bolton, P., 1993).

Les difficultés sociales et les déficits en communication retrouvés dans le TSA seraient donc dus à des capacités d'empathie déficitaires. Les compétences plus élevées en systématisation expliqueraient quant à elles la présence d'intérêts restreints et de comportements répétitifs. Une force de cette théorie est qu'elle permet d'expliquer le ratio homme-femme particulier retrouvé dans l'autisme (Baron-Cohen, S., 2009).

Limites de la théorie de l'Empathie et de la Systématisation et le Cerveau mâle extrême

La théorie devrait tout d'abord être nuancée, puisque certaines études suggèrent que l'empathie émotionnelle est préservée dans l'autisme (Baron-Cohen, S., Lombardo, M. V., Auyeung, B., Ashwin, E., Chakrabarti, B., & Knickmeyer, R., 2011). De plus, cette théorie se base principalement sur des études menées sur une population d'individus

Asperger ou autistes de haut niveau. Ceci ne permet donc pas de pouvoir généraliser la théorie du cerveau mâle extrême à l'ensemble de la population TSA (Baron-Cohen, S., 2009).

B. Perspective générale

I. THÉORIE DE LA FAIBLE COHÉRENCE CENTRALE

La théorie de la faible cohérence centrale fait référence à un processus de traitement de l'information dans le TSA qui expliquerait certaines de ses caractéristiques supérieures telles que les habiletés perceptuelles et attentionnelles ainsi que certaines de ses faiblesses, comme le traitement de l'information dans un contexte plus large (Frith, U., 1989). Ce modèle de traitement de l'information influencerait les capacités perceptives, verbales et sociales (Frith, U., 1989; Valeri, G., & Speranza, M., 2009).

La tendance à la cohérence amène les individus à donner une signification aux informations traitées en les intégrant au contexte plus large (Valeri, G., & Speranza, M., 2009; Happé, F. G., & Booth, R. D., 2008). Le traitement de l'information comme un tout (*Gestalt*) est caractéristique chez les personnes neurotypiques (NT) (Pellicano, E., Maybery, M., Durkin, K., & Maley, A., 2006). La cohérence altérée dans le TSA amènerait les autistes à traiter les informations de façon locale, morceau par morceau, sans tenir compte du contexte (Pellicano, E., & al., 2006; Happé, F. G., & Booth, R. D., 2008). Une signification globale à un stimulus ne peut donc pas être attribuée, puisque les sujets TSA se focalisent plus sur les détails, qui semblent insignifiants pour les NT (Happé, F. G., & Booth, R. D., 2008).

Frith et Happé (2006) ont récemment suggéré une modification du modèle initiale de la faible cohérence centrale en trois points. Premièrement, dans son modèle initial, Frith (1989) suggérait que le déficit en intégration pouvait expliquer les habiletés perceptuelles et attentionnelles supérieures ainsi que les déficits sociaux envahissants. Des études ont cependant montré que le déficit en cohérence centrale accompagnerait seulement les déficits de la cognition sociale, plutôt que de les expliquer. Ensuite, le déficit en traitement globale de l'information semble pouvoir être surmonté par les sujets TSA lorsque les tâches l'évaluant sont accompagnées d'instructions précises. Il s'agirait alors plus d'un biais de traitement de l'information plutôt qu'un déficit (Frith, U., & Happé, F. G., 2006; Valeri, G., & Speranza, M., 2009). Finalement, le traitement inférieur des éléments globaux serait dû à un traitement des éléments locaux supérieur (Frith, U., & Happé, F. G., 2006). En effet, plusieurs études suggèrent qu'en réalité les personnes TSA auraient des capacités supérieures dans la discrimination d'éléments particuliers plutôt qu'un déficit d'intégration des informations en un tout (*Gestalt*) (Mottron, L., & Burack, J. A., 2001; Mottron, L., Dawson, M., Soulières, I., Hubert, B., & Burack, J., 2006; Frith, U., & Happé, F. G., 2006; Valeri, G., & Speranza, M., 2009). Mottron et Burack ont ainsi suggéré la *théorie du surfonctionnement perceptif* détaillée ci-dessous (Mottron, L., & Burack, J. A., 2001).

La principale force de la théorie de la faible cohérence centrale est d'expliquer certaines forces et faiblesses caractéristiques du TSA telles que les habiletés perceptuelles et attentionnelles particulières (Valeri, G., & Speranza, M., 2009).

Limites de la théorie de la faible cohérence centrale

La principale limite de cette théorie est le manque de base cognitive et neuronale qui modulent la faible cohérence centrale dans le TSA. En effet, aucune étude ne s'est focalisée sur les mécanismes cérébraux, cognitifs ni sur le réseau cérébral sous-tendant la cohérence centrale (Frith, U., & Happé, F. G., 2006). Ensuite, plusieurs études ont utilisé des paradigmes ne permettant pas de dissocier le traitement global et le traitement local de l'information. Ce biais ne permet pas d'interpréter correctement les résultats. Des études étudiant le traitement global et le traitement local indépendamment de l'information sont nécessaires afin de tirer des conclusions non-biaisées (Frith, U., & Happé, F. G., 2006; Booth, R. D., & Happé, F. G., 2016). De plus, la définition du concept de cohérence centrale n'était pas spécifique, il est difficile pour les chercheurs de formuler des prédictions vérifiables (Valeri, G., & Speranza, M., 2009). Enfin, comme mentionné ci-dessus, certaines études suggèrent qu'il ne s'agirait pas d'un déficit en traitement de l'information globale mais plutôt une habileté supérieure dans le traitement de l'information locale. Ceci permettrait d'expliquer certaines caractéristiques spécifiques de l'autisme tel que les "habiletés savantes" dans certains domaines. Ce modèle de traitement de l'information est supporté par la théorie du surfonctionnement perceptif (Mottron, L., & al, 2006; Valeri, G., & Speranza, M., 2009).

II. THÉORIE DU SURFONCTIONNEMENT PERCEPTIF

La théorie du surfonctionnement perceptif dans l'autisme, proposée par Mottron et ses collègues (2001), avance que les personnes atteintes du TSA ont des habiletés perceptuelles supérieures. Ces habiletés leur permettraient de percevoir plus facilement des stimuli de bas niveau ou stimuli locaux. Ce modèle met l'emphasis sur l'importance des

processus perceptuelles plutôt que sociaux (Mukerji, C., Mottron, L., & McPartland, J. C., 2013). En effet, diverses études ont montré une activation des régions cérébrales en lien avec les régions associatives primaires dans l'autisme lors de tâche complexe ou comportant un aspect social. De ce fait, il est difficile pour des modèles se basant seulement sur l'aspect social du trouble de décrire de façon cohérente le TSA.

La théorie du surfonctionnement perceptif se base sur huit principes (Mukerji, C., Mottron, L., & McPartland, J. C., 2013).

- Les personnes atteintes du TSA ont une perception plus localement orientée que la population NT, ce qui n'implique pas une cohérence centrale altérée.
- La complexité neuronale est inversement relié à la performance dans des tâches de bas niveau de perception.
- Les comportements atypiques survenant tôt dans le développement régulent les inputs perceptuels.
- Les régions impliquant la perception primaire ainsi que les régions associatives sont activées de façon atypique durant des tâches sociales et non-sociales.
- Le traitement d'ordre supérieur est variable et optionnel dans l'autisme, pourtant obligatoire dans le développement typique.
- L'expertise perceptuelle sous-tend le syndrome savant.
- Le syndrome savant est un modèle de TSA pour les différents sous-types des troubles envahissants du développement.
- Les sur-activations des régions perceptuelles primaires pourraient expliquer le fonctionnement perceptif atypique dans l'autisme.

La théorie du surfonctionnement perceptif met l'accent sur une forme de traitement de l'information locale et permet d'expliquer certaines aptitudes perceptuelles supérieures dans l'autisme. Elle permet également d'expliquer les capacités supérieures dans certains domaines ainsi que les fonctionnements perceptuels atypiques dans l'autisme. Cette théorie permet également de mieux comprendre le syndrome savant, puisque les compétences sur-développées retrouvées dans ce trouble seraient le résultat d'un intérêt obsessionnel pour des petits détails (Mukerji, C., Mottron, L., & McPartland, J. C., 2013).

Limites de la théorie du surfonctionnement perceptif

Bien que la théorie du surfonctionnement perceptif est un excellent cadre théorique pour comprendre la cognition et la perception dans le TSA, aucune étude n'a été menée afin d'explorer la capacité de ce modèle à expliquer les caractéristiques typiques du TSA tels que les déficits en communication et interactions sociales. De plus, des tâches auditives, processus perceptuel important, devraient être développées afin d'étendre les résultats à d'autres modalités perceptives que la modalité visuo-spatiale. Enfin, les substrats neuronaux sous-tendant les processus de perception de bas niveau sont encore inconnus et devraient être étudiés (Mottron, L., Soulières, I., & Dawson, M, 2013).

III. THÉORIE DU DYSFONCTIONNEMENT EXÉCUTIF

La théorie du dysfonctionnement exécutif stipule que les aspects caractéristiques du TSA tels que les déficits en communication, les comportements routiniers et la réticence au changement seraient dus à un déficit au niveau des fonctions exécutives (Hughes, C., Russell, J., & Robbins, T. W., 1994). Damasio et Maurer (1978) ont établi un lien entre les aspects cognitifs retrouvés chez les personnes TSA et les personnes présentant une lésion

au niveau frontal. En effet, les déficits en fonctions exécutives telles que la flexibilité cognitive ont été liés à une lésion frontale précoce (Damasio, A. R., & Maurer, R. G., 1978). Les aspects sociaux et non-sociaux retrouvés dans l'autisme pourrait donc être expliqués par des difficultés neuropsychologiques générales dans certaines fonctions exécutives (Hughes, C., & al., 1994; Pennington, B. F., & Ozonoff, S., 1996; Valeri, G., & Speranza, M., 2009). Les fonctions exécutives dans l'autisme sont développées plus longuement dans la prochaine section de ce mémoire.

Limites de la théorie du dysfonctionnement exécutif

La théorie du dysfonctionnement cognitif permet d'expliquer certains aspects caractéristiques de l'autisme, tels que les comportements répétitifs ou la réticence au changement (Valeri, G., & Speranza, M., 2009) et est utile afin de dresser le profil neurocognitif du TSA, mais présente tout de même certaines limites. D'abord, cette théorie semble avoir une faible spécificité. En effet, un déficit exécutif semble également être retrouvé dans d'autres troubles cliniques, neurodéveloppementaux et psychopathologiques telles que dans la schizophrénie, le TDAH, le syndrome Gilles de la Tourette ou encore les troubles de conduites (Pennington, B. F., & Ozonoff, S., 1996; Ozonoff, S., & Jensen, J., 1999; Sergeant, J. A., Geurts, H., & Oosterlaan, J., 2002; Geurts, H. M., Verté, S., Oosterlaan, J., Roeyers, H., & Sergeant, J. A., 2004). De plus, l'universalité du déficit en fonctions exécutives n'a pas été établie. Certaines études rapportent des résultats équivalents pour les sujets atteints d'autisme et les sujets NT. Seulement, ces résultats pourraient être dus à la validité écologique des tests mesurant les performances en fonctions exécutives (Burgess, P. W., Alderman, N., Evans, J., Emslie, H., & Wilson, B. A., 1998) qui n'est pas toujours vérifiée (Valeri, G., & Speranza, M., 2009). De plus, étudier une fonction exécutive de façon isolée et indépendante des autres est difficile car les fonctions

exécutives partagent certains processus cognitifs et neuronaux. Malgré la spécificité de certains tests, il reste difficile d'attribuer les résultats au fonctionnement d'une fonction exécutive unique (Kleinhans, N., Akshoomoff, N., & Delis, D. C., 2005; Collette, F., Hogge, M., Salmon, E., & Van der Linden, M., 2006). Néanmoins, l'étude des fonctions exécutives dans l'autisme reste primordiale afin d'en dresser un profil neurocognitif aussi complet que possible.

C. Trouble des systèmes neuronaux

I. THÉORIE DE LA SOUS-CONNECTIVITÉ CORTICALE

La théorie de la sous-connectivité corticale proposée par Just et ses collègues (Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., & Minshew, N. J., 2004) suggère une connectivité anatomique et fonctionnelle anormalement diminuée entre les régions frontales et les régions postérieures du cerveau. Cette altération induit des déficits dans des tâches nécessitant un apport important des régions frontales ainsi qu'une dépendance plus importante à l'égard des régions postérieures. Celles-ci pourraient devenir moins efficaces lorsque les tâches effectuées sont plus complexes et demandent une stratégie de haut-niveau (Just, M. A., Keller, T. A., Malave, V. L., Kana, R. K., & Varma, S., 2012). Les déficits en théorie de l'esprit (Kana, R.K., Keller, T.A., Cherkassky, V.L., Minshew, N.J., Just, M.A., 2009) ainsi qu'en fonctions exécutives proviendraient de cette sous-connectivité (Kana, R. K., Keller, T. A., Minshew, N. J., & Just, M. A., 2007; Just, M. A., & al., 2012). De plus, la théorie suggère que l'hétérogénéité des TSA proviendrait de l'hétérogénéité des déficits de connectivité (Just, M. A., & al., 2012). En effet, de nombreuses études en neuroimagerie fonctionnelle ont rapporté des perturbations de connectivité dans des tâches de langage (Just, M. A., & al., 2004;), de mémoire de travail (Koshino, H., Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A.,

2007), de fonctionnement exécutif (Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., Kana, R. K., & Minshew, N. J., 2006; Kana, R. K., & al., 2007), de tâche impliquant des informations sociales (Kana, R. K., & al., 2009), d'inhibition de haut-niveau (Kana, R. K., & al., 2007) ainsi que de traitement d'informations spatiales (Damarla, S. R., Keller, T. A., Kana, R. K., Cherkassky, V. L., Williams, D. L., Minshew, N. J., & Just, M. A., 2010).

Limites de la théorie de la sous-connectivité corticale

Bien que la théorie de la sous-connectivité apporte une base théorique intéressante pour étudier l'autisme, elle comporte toutefois certaines limites. D'abord, il existe une limite dans la généralisation que nous pouvons faire de la théorie. En effet, les études ont été menées sur une population de TSA de haut niveau uniquement (*high functioning*). Ensuite, la théorie a été modélisée à l'aide de tâches impliquant toutes le lobe frontale. Afin de pouvoir généraliser à d'autres tâches, il est nécessaire de développer des tâches n'impliquant pas le lobe frontal, des tâches n'impliquant pas le système visuel ainsi que des tâches motrices simples (Just, M. A., & al, 2012). Finalement, la sous-connectivité corticale n'est pas spécifique au TSA, mais se retrouve dans différents troubles tels que la dyslexie (Deutsch, G. K., Dougherty, R. F., Bammer, R., Siok, W. T., Gabrieli, J. D., & Wandell, B., 2005) et dans les troubles du développement du langage (Herbert, M. R., Ziegler, D. A., Makris, N., Filipek, P. A., Kemper, T. L., Normandin, J. J., ... & Caviness, V. S., 2004).

3. Les fonctions exécutives dans l'autisme

Les fonctions exécutives (FE) sont un ensemble de processus cognitifs de haut niveau impliqué dans le contrôle et le maintien de stratégies cognitives de bas niveau, comme par exemple le traitement de l'information visuelle. Elles permettent de faire face à de nouvelles situations, à résoudre des problèmes complexes et permettent l'adaptation du comportement dans différentes situations (Alvarez, J. A., & Emory, E., 2006; Craig, F., Margari, F., Legrottaglie, A. R., Palumbi, R., De Giambattista, C., & Margari, L., 2016). Les FE se développent tout au long de l'enfance et de l'adolescence et jouent un rôle important dans le fonctionnement cognitif, le contrôle émotionnel et les interactions sociales durant cette période de temps (Anderson, P., 2002). Les FE comprennent des processus tels que la **flexibilité cognitive**, la **planification**, l'**inhibition**, ou encore la **mémoire de travail** (Valeri, G., & Speranza, M., 2009). Celles-ci sont souvent associées aux fonctions cognitives principalement régies par le lobe frontal (Stuss, D. T., & Alexander, M. P., 2000; Anderson, P., 2002; Pellicano, E., 2012). D'autres études ont également mis en évidence une activation d'autres circuits impliquant le cortex postérieur, les régions sous-corticales et les régions thalamiques (Panerai, S., Tasca, D., Ferri, R., Genitori D'Arrigo, V., & Elia, M., 2014).

De nombreuses études ont été menées ces dernières années sur les FE chez les enfants, les adolescents ainsi que chez les adultes autistes (Hill, E. L., 2004; Pellicano, E., 2012; Panerai, S., & al., 2014). Celles-ci avaient principalement pour but de décrire les fonctions exécutives atteintes ou celles demeurant intactes dans le TSA (Panerai, S., & al., 2014). Malgré le nombre important d'études menées sur le sujet, il n'existe pas de consensus sur les fonctions exécutives qui seraient atteintes ou non dans l'autisme

(Pellicano, E., 2012; Panerai, S., & al., 2014). En effet, certaines études montrent des performances identiques pour des tâches évaluant les FE entre les groupes contrôles et le groupe TSA (Pellicano, E., 2012). Dans les sections suivantes, différentes fonctions exécutives importantes sont revues à travers la littérature.

A. La flexibilité cognitive

La flexibilité cognitive est la capacité à pouvoir alterner rapidement de comportements selon les situations (Anderson, P., 2002; Hill, E. L., 2004; Collette, F., & al., 2006), ainsi que d'alterner entre différents stimuli à traiter (Hill, E. L., 2004; Collette, F., & al., 2006; Geurts, H. M., Corbett, B., & Solomon, M., 2009) afin de pouvoir faire face aux changements situationnelles (Panerai, S., & al., 2014). Lorsque cette FE est altérée, on observe des comportements stéréotypés, des routines et comportements restreints et des difficultés dans la régulation et la modulation des actions motrices (Hill, E. L., 2004).

Les comportements routiniers et restreints, ainsi que la persévération sont souvent observés chez les personnes atteintes d'autisme. Afin d'évaluer cet aspect de la flexibilité cognitive, la tâche "Wisconsin Card Sorting Taks" (WCST) est souvent utilisée (Hill, E. L., 2004). Lors de cette tâche les individus doivent trier des cartes selon une certaine règle non-verbale expliquée (selon la forme, la couleur ou le chiffre indiqué). L'examineur indique seulement si le choix de la dimension du tri est correct ou incorrect. Les règles peuvent changer durant la tâche, et le participant doit pouvoir adapter ses réponses selon le changement de règle (Hill, E. L., 2004; Panerai, S., & al., 2014). Dans une étude évaluant les fonctions exécutives, Panerai et ses collègues (2014) ont mis en évidence des difficultés dans le changement de règle durant la tâche de WCST. En effet,

les participants TSA ont montré un pourcentage d'erreur plus élevé, des réponses persévératives et des erreurs persévératives montrant un manque de flexibilité (Panerai, S., & al., 2014). D'autres études ont obtenu des résultats similaires comparant également un groupe de participants NT à un groupe de participants TSA (Prior, M., & Hoffmann, W., 1990; Ozonoff, S., & Jensen, J., 1999). Seulement, lors de cette tâche plusieurs processus sont impliqués, comme l'apprentissage par feedback, se souvenir du but de la tâche tout au long de la tâche, comprendre qu'un changement de stratégie est nécessaire, ou encore l'inhibition d'une réponse motrice précédemment utilisée. Ces différents processus ne peuvent être étudiés séparément à l'aide de la tâche WCST, et pourraient expliquer le taux d'erreur plus élevé chez les autistes (Geurts, H. M., & al., 2009). De plus, des études utilisant un différent paradigme, "the Trail Making Test" (TMT), rapportent des conclusions plus nuancées. Dans cette tâche, les participants doivent compléter deux tests consécutifs. Dans le premier, il leur est demandé de connecter différents chiffres dans un ordre croissant. Ensuite dans la seconde partie, il leur est demandé de connecter en alternance des chiffres et des lettres de façon croissante et dans l'ordre alphabétique. Certaines études rapportent des résultats moins performant pour le groupe TSA comparativement à une groupe NT (Hill, E. L., & Bird, C. M., 2006; Geurts, H. M., & al., 2009) et d'autres ne mettent pas en évidence de différence entre les deux groupes (Lopez, B. R., Lincoln, A. J., Ozonoff, S., & Lai, Z., 2005; Geurts, H. M., & al., 2009).

B. La planification

La planification est un processus cognitif complexe et dynamique. Ce processus requiert qu'une séquence d'actions planifiée soit constamment monitorée, évaluée et actualisée. Cela nécessite chez l'individu la conceptualisation du changement, ainsi que la capacité à identifier des stratégies, des alternatives, pour construire un plan d'action afin

d'atteindre un objectif et de pouvoir le revoir et le changer en fonction des situations (Hill, E. L., 2004).

Cette FE est évaluée fréquemment par les tâches de la Tour d'Hanoi ou la Tour de Londres. Dans ces deux tâches, les participants doivent bouger un par un des disques de diamètres différents d'une séquence déjà organisée afin d'en créer une nouvelle, identique à celle indiquée par l'évaluateur. Le moins de mouvements possibles est requis lors de cette tâche (Hill, E. L., 2004; Pellicano, E., 2012). Cette tâche nécessite donc la création d'un plan ainsi que la génération et le maintien d'une série de mouvements (Pellicano, E., 2012). Les individus atteints d'autisme semblent avoir plus de difficultés que les personnes NT dans ces tâches (Ozonoff, S., & Jensen, J., 1999). Ces difficultés semblent se maintenir dans le temps (Ozonoff, S., & McEvoy, R. E., 1994). Cependant, ces tâches impliquent différents processus autres que la planification, et ces résultats pourraient être dus à la complexité de la tâche (Geurts, & al., 2004). D'autres études utilisant diverses tâches ne montrent pas de déficit en planification (Goldberg, M. C., Mostofsky, S. H., Cutting, L. E., Mahone, E. M., Astor, B. C., Denckla, M. B., & Landa, R. J., 2005; Corbett, B. A., Constantine, L. J., Hendren, R., Rocke, D., & Ozonoff, S., 2009).

C. L'inhibition

L'inhibition est la capacité de supprimer une réponse automatique, dominante et puissante et implique le contrôle émotionnelle et moteur (Panerai, S., & al., 2014). Une tâche classique d'inhibition, est la tâche de Stroop. Dans cette tâche, les individus évalués doivent lire le plus rapidement possible un mot représentant une couleur, écrit dans une certaine couleur. Dans la condition congruente, le mot signifiant une couleur était congruent avec la couleur dans laquelle il était écrit (par exemple le mot jaune écrit en

jaune). Dans la condition incongruente, le mot signifiant une couleur était non congruent avec la couleur dans laquelle il était écrit (par exemple le mot jaune écrit en bleu). La condition non congruente nécessite l'utilisation de l'inhibition afin d'énoncer correctement le mot (Hill, E. L., 2004). Généralement, les études montrent que les autistes n'ont pas de déficit d'inhibition à cette tâche et ont des résultats similaires aux individus NT (Ozonoff, S., & Jensen, J., 1999; Russell, J., Jarrold, C., & Hood, B., 1999). Une autre tâche communément utilisée afin d'évaluer l'inhibition, est la tâche Go-no-Go, où les participants doivent répondre à une cible spécifique (condition Go) et inhiber leur réponse lorsque d'autres stimuli sont représentés (condition no-Go) (Hill, E. L., 2004). Des performances plus faibles pour le groupe TSA comparativement au groupe NT, ont été rapportées pour ce type de tâche (Sinzig, J., Vinzelberg, I., Evers, D., & Lehmkuhl, G., 2014). Seulement, d'autres résultats montrent que les sujets TSA n'auraient pas de difficulté d'inhibition dans le même type de tâche (Ozonoff, S., & McEvoy, R. E., 1994). D'autres tests sont également utilisés (*Fenêtres* ou *Detour-Reaching*), et montrent des réponses atypiques de la part des sujets autistes, comme par exemple des réponses persévératives (Bíró, S., & Russell, J., 2001).

A travers les différentes sections de ce mémoire au sujet des FE, il est clair que la littérature n'a pas de consensus quant aux FE atteintes ou non, et à la sévérité de ces atteintes. Toutefois, des difficultés sont rapportées dans de nombreuses études pour les tâches de flexibilité cognitive, de planification et d'inhibition. En effet, le TSA est une condition très hétérogène et les déficits en FE varient énormément d'un individu à un autre. De plus, les résultats varient grandement en fonction des tâches et des paradigmes utilisés. La mémoire de travail (MdT), également une FE, est un processus indispensable au quotidien, puisqu'elle est impliquée dans plusieurs autres fonctions cognitives. Cette FE

a été l'une des plus étudiée dans le domaine de la psychologie cognitive et en neurosciences cognitives (Wager, T. D., & Smith, E. E., 2003). Dans les prochaines sections, les modèles théoriques de la MdT et les corrélats neuronaux la sous-tendant seront revues. Par la suite, les aspects caractéristiques de la MdT dans l'autisme seront analysés. Ces sections seront utiles afin d'introduire le concept de binding, processus en MdT ciblé par ce présent mémoire.

4. La mémoire de travail dans l'autisme

A. La mémoire de travail

La MdT est un système de stockage à court terme (Luck, D., Danion, J. M., Marrer, C., Pham, B. T., Gounot, D., & Foucher, J., 2010) permettant le maintien actif et la manipulation de l'information (Wager, T. D., & Smith, E. E., 2003). Elle est indispensable pour accomplir certaines tâches cognitives ainsi que pour certaines activités quotidiennes telles que retenir un numéro de téléphone tout discutant avec une personne, résoudre un problème mathématique mentalement, ou encore planifier le prochain coup lors d'un jeu d'échec (Wager, T. D., & Smith, E. E., 2003). La MdT est ainsi impliquée dans diverses fonctions cognitives et simplifie la planification, la résolution de problème et la compréhension du langage (Cowan, N., 2010). Elle est également impliquée dans la régulation des émotions (Levens, S. M., & Gotlib, I. H., 2010). Les déficits en MdT sont retrouvés dans plusieurs troubles tels que le syndrome de Tourette, le TSA, le trouble déficitaire d'attention avec hyperactivité (Verté, S., Geurts, H. M., Roeyers, H., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A., 2006) ainsi que dans différentes psychopathologies telles que la schizophrénie (Forbes, N. F., Carrick, L. A., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M., 2009) ou la dépression (Levens, S. M., & Gotlib, I. H., 2010).

Le modèle d'Atkinson et Shiffrin (1968), fût l'un des premiers modèles de MdT à être proposé. Ce modèle comprend trois systèmes de base: un registre sensoriel (espace de stockage très bref pour les stimuli perceptifs), un stockage à court terme (maintien des informations sous le contrôle de l'individu provenant du registre sensoriel pour une courte durée de temps; désintégration des informations par la suite) et un stockage à long terme (reçoit les informations du stockage à court terme de façon automatique ou contrôlée; stockage relativement permanent). Les informations peuvent être transférées du stockage à court terme au stockage à long terme et inversement (Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M., 1968). Cependant, ce modèle unitaire n'est plus compatible avec la littérature, puisqu'un déficit en stockage à court terme impliquerait un déficit en stockage à long terme ce qui n'est pas le cas dans beaucoup de déficits en mémoire (Ranganath, C., & Blumenfeld, R. S., 2005). Enfin, il ne prend pas en compte l'interaction entre la mémoire de travail et les autres FE, bien établies à ce jour (Cowan, N., 2010). D'autres modèles supportés par la littérature sont présentés dans les sections suivantes.

I. LE MODÈLE DE BADDELEY

Le modèle de MdT de Baddeley est le cadre théorique le plus fréquemment utilisé (Wager, T. D., & Smith, E. E., 2003; Barendse, E. M., Hendriks, M. P., Jansen, J. F., Backes, W. H., Hofman, P. A., Thoonen, G., ... & Aldenkamp, A. P., 2013) dans les études en psychologie cognitive, en neuroimagerie, en étude computationnelle et en neuropsychologie (Baddeley, A. D., 2000). Ce modèle initialement proposé par Baddeley et Hitch (1974), propose une base théorique afin d'expliquer le stockage temporaire d'information lors de l'accomplissement de différentes tâches cognitives complexes (Baddeley, A. D., 2000). Ce modèle diffère des précédents (Baddeley, A. D., 2000), puisqu'il abandonne le système unitaire qui représente la mémoire à court terme

(Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M., 1968) et est désormais plus représenté comme une fonction cognitive active plutôt qu'un simple système mnésique (Baddeley, A. D., 2000). Le modèle initial suggérait que l'information était stockée dans deux sous-systèmes spécifiques séparés et ne pouvant pas communiquer, un premier pour l'information verbale et un second pour l'information spatiale (Luck, D., & al., 2010). Ces deux sous-systèmes sont contrôlés et coordonnés par un administrateur central (AC) ou centre exécutif (CE), permettant un contrôle attentionnel de l'information. Le premier, nommé la boucle phonologique (BP), maintient les informations liées aux sons et au langage. Le second, décrit comme un calepin visuospatial (CVS), maintient les informations concernant les stimuli visuels et spatiaux (Baddeley, A. D., 2000). Ces deux sous-systèmes sont considérés comme des systèmes esclaves responsables du maintien temporaire de l'information (Baddeley, A. D., & Hitch, G., 1974). Les différentes composantes du modèle de Baddeley sont décrites dans les paragraphes suivants, ainsi que les différents changements opérés sur le modèle initiale de Baddeley et Hitch (1974).

La BP est le sous-système le plus étudié et le plus simple aspect de la MdT dans le modèle de Baddeley (Baddeley, A. D., 2000). Elle impliquerait un espace de stockage phonologique dans lequel les traces mnésiques auditives disparaîtraient après quelques secondes (Baddeley, A. D., 2000). Une deuxième composante de la BP est une boucle articulatoire, un système d'articulation permettant de réactiver (Repovš, G., & Baddeley, A., 2006) et de rafraîchir la trace mnésique présente dans l'espace de stockage phonologique (Baddeley, A. D., & Hitch, G., 1994). De nombreuses découvertes empiriques supportent l'existence de la BP, comme par exemple, l'effet de similitude phonologique. Celui-ci suggère que des mots différents phonologiquement sont mieux rappelés que des mots semblables phonologiquement (Repovš, G., & Baddeley, A., 2006).

D'autres phénomènes supportent également l'existence de la BP comme l'effet de sons non pertinents (l'exposition à un discours non pertinent, subséquent ou concurrent à la présentation d'une liste d'objets, réduit significativement le rappel du matériel verbal), l'effet de la longueur des mots (la mémoire immédiate pour une séquence de mots diminue au plus les mots présentés sont longs) (Repovš, G., & Baddeley, A., 2006), et la suppression articulatoire (si une personne ne peut se répéter les mots à mémoriser, la performance au rappel diminue) (Baddeley, A. D., 2000).

Le CVS, deuxième sous-système esclave, maintient suffisamment longtemps l'information visuelle ou spatiale afin qu'elle puisse être manipulée et utilisée. Il est divisé en deux systèmes séparés et indépendants, un traitant les informations spatiales et le second traitant les informations visuelles (Logie, R. H., 1995). Chacun comprend un espace de stockage passif, des représentations, des mécanismes de maintenance et de manipulation (Repovš, G., & Baddeley, A., 2006).

Le CE est la composante la plus complexe du modèle de Baddeley (Baddeley, A. D., 2012) et la moins comprise (Baddeley, A. D., 1996). Initialement, le CE était considéré comme un bassin à capacité limitée de ressources cognitives. On lui assignait les questions, à propos du contrôle de MdT et des deux sous-systèmes esclaves, complexes et sans réponse (Repovš, G., & Baddeley, A., 2006). Cette composante était supposée relever les fonctions suivantes: diriger les ressources attentionnelles, stocker les informations, gérer l'interface avec la mémoire à long terme (MLT) et la prise de décision (Baddeley, A. D., 2012). Dans le modèle révisé, l'idée que le CE soit responsable de la prise de décision ainsi que de gérer l'interface avec le MLT a été abandonnée. En effet, il a été proposé que le CE soit responsable seulement des ressources attentionnelles telles que l'attention

sélective ou la division de l'attention lors de tâches concurrentes (Repovš, G., & Baddeley, A., 2006).

Dans le nouveau modèle de Baddeley (2000), une nouvelle composante a été ajoutée au modèle, et est appelée le buffer épisode. Le buffer épisodique est un espace de stockage temporaire, à capacités limitées, d'informations multimodales (Repovš, G., & Baddeley, A., 2006). Il est l'intermédiaire entre différents systèmes, comme la MLT et le CE, afin de pouvoir par exemple utiliser les informations déjà acquises (Repovš, G., & Baddeley, A., 2006). Il permet l'association entre différentes modalités (informations provenant des sous-systèmes esclaves ainsi que celles provenant de la MLT) en MdT (Baddeley, A. D., 2012).

Bien que le modèle de Baddeley ait été largement utilisé en neuropsychologie et neurosciences cognitives (Baddeley, A. D., 2000; Wager, T. D., & Smith, E. E., 2003), certaines questions demeurent sans réponses (Baddeley, A. D., 2012). Dans son modèle, Baddeley (2000) propose que le CE comprenne un certains nombres de FE. Mais combien en comprend-t-il exactement et comment sont-elles inter-reliées et organisées? Concernant le buffer épisodique, comment mesurer sa capacité? Il a été question d'intégrer les informations visuelles et auditives, mais comment d'autres informations sensorielles, provenant d'autres sens tels que le goût et l'odorat, sont-elles prises en compte? (Baddeley, A., D., 2012). Enfin, il existe quelques limites au modèle, et celui-ci semble incomplet. En effet, les informations émotionnelles, motivationnelles et conatives et leurs effets sur la MdT ne sont pas considérés (Baddeley, A. D., 2003). De plus, ce modèle ne prend pas en compte l'aspect implicite, automatique et inconscient des processus liés au buffer épisodique. Les processus pris en charge par le buffer épisodique sont seulement supposés

être de nature contrôlés (Baddeley, A. D., 2003). Pourtant, la perception ou certains aspects de la MdT tel que l'association entre différentes informations sont souvent opérés à l'insu de la personne.

II. LE MODÈLE DE COWAN

Dans le modèle de Cowan (1988), tous les stimuli sont traités de la même façon, et non dans différents sous-systèmes comme dans le modèle de Baddeley (2000). Les informations traitées dans la MdT proviennent de la MLT ou de sensations perçues dans l'environnement. Il distingue cependant deux composantes : le sous-système de la MLT actuellement activé décrit comme un espace de stockage à court terme et le focus de l'attention. Le focus de l'attention est ainsi la partie de l'information la plus activée (Cowan, N., 1988). Les deux sous-systèmes passifs (BP et CVS) dans le modèle de Baddeley sont donc équivalents à la mémoire activée dans le modèle de Cowan.

La mémoire activée n'a pas de limite de capacité, et le stockage s'y fait de façon automatique et ne demande pas d'effort de l'individu. Elle est cependant limitée par le temps et l'effet d'interférence (par exemple lorsque les informations proviennent de même modalité, elles interfèrent plus entre elles) (Cowan, N., 1988).

Ensuite, le focus attentionnel, permettant le traitement conscient des informations, a une capacité limitée et est contrôlé à la fois par des processus contrôlés (demandant un effort conscient de l'individu) et par des processus automatiques (système d'orientation attentionnel). Une analogie peut être faite entre celui-ci et le buffer épisodique (Baddeley, A. D., 2000). Le focus de l'attention est contrôlé par l'exécuteur central, qui permet le maintien de l'attention et empêche l'interférence avec d'autres stimuli présents dans

l'environnement. Le focus attentionnel peut sélectionner les réseaux d'information dans l'espace de stockage à court terme, identifier les informations récemment ajoutées à cet espace, maintenir les informations en MLT activées, et résoudre des problèmes (Cowan, N., 1988). Enfin, la conscience influence les processus en MLT (Cowan, N., 1999).

La MdT est donc définie comme un processus cognitif maintenant l'information dans un état d'accessibilité inhabituelle afin que celle-ci soit disponible pour la tâche cognitive en cours. Ces tâches peuvent être des résolutions de problèmes, prises de décision ou encore une tâche de compréhension ou de production de langage (Cowan, N., 1988). Cette définition fonctionnelle diffère de celle de Baddeley (1986), puisque celle-ci est une définition fonctionnelle de la MdT (Cowan, N., 1999).

III. PROFIL NEUROBIOLOGIQUE DE LA MDT

Chez les sujets sains, le lobe préfrontal et le lobe pariétal sont les régions principalement impliquées dans la MdT. Plusieurs méta-analyses ont été effectuées afin de déterminer les régions cérébrales sous-tendant ce processus. Rotte et ses collègues (2012) ont rapporté, après avoir analysé 113 études, que la MdT serait régie principalement au niveau du gyrus frontal supérieur, du gyrus frontal inférieur, de l'aire prémotrice supplémentaire et du cortex préfrontal (CPF) latéral. Au niveau du lobe pariétal, la MdT impliquerait le sulcus intrapariétal, le lobule pariétal supérieur et l'aire pariétale antérieure (Rotte, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A. R., Schulz, J. B., ... & Eickhoff, S. B., 2012). Une seconde méta-analyse, comprenant 24 études en neuroimagerie fonctionnelle, ont également mis en évidence des activations au niveau frontal et pariétal, impliquant les structures suivantes: le cortex pariétal postérieur médian, le cortex prémoteur bilatéral et médian, le CPF rostral bilatéral, dorsolatéral bilatéral et mi-

ventrolatéral bilatéral (Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E., 2005). Ensuite, la littérature rapporte que l'activité des régions frontales et pariétales tend à augmenter lorsque la charge cognitive est plus élevée (Wager, T. D., & Smith, E. E., 2003). La charge cognitive est la capacité limitée de la MdT et celle-ci varie également en fonction du degré d'attention nécessaire afin d'accomplir une certaine tâche.

Le CPF dorsolatéral (CPFDL) semble être impliqué dans la création et le maintien d'associations entre les actions des individus et les conséquences de celles-ci dans la MdT. Cette capacité permet donc de guider les futurs comportements des individus en fonction de la conséquence que pourrait avoir leurs actes (Weissman, D. H., Perkins, A. S., & Woldorff, M. G., 2008). Barbey et ses collègues (2013), ont mené une étude sur des sujets atteints d'une lésion au CPFDL afin de mettre en évidence les fonctions de cette région également. Les premières fonctions retrouvées par Barbey (2013) sont la manipulation de représentations et le raisonnement. Le CPFDL gauche serait plus impliqué dans la manipulation des connaissances verbales et spatiales en MdT. Quant au CPFDL droit, il serait impliqué dans le raisonnement spatial et verbal (Barbey, A. K., Koenigs, M., & Grafman, J., 2013).

Finalement, la MdT spatiale et la MdT verbale semblent impliquer des régions cérébrales différentes. La première serait plus associée à l'hémisphère droit (HD) (Owen, A. M., Stern, C. E., Look, R. B., Tracey, I., Rosen, B. R., & Petrides, M., 1998), et impliquerait principalement le cortex pariétal supérieur (Wager, T. D., & Smith, E. E., 2003). La seconde serait davantage associée à l'hémisphère gauche (HG) (Owen, A. M., & al., 1998) et impliquerait principalement le cortex frontal inférieur (Wager, T. D., & Smith, E. E., 2003; Rottschy, C., & al., 2012) et le CPF ventrolatéral (Owen, A. M., & al., 2005).

B. Déficits en MdT dans l'autisme

Les déficits en MdT dans le TSA semblent engendrer des problèmes de régulation du comportement, de flexibilité cognitive, du maintien de l'attention et de pensée abstraite (Hughes, C., & al., 1994; Ozonoff, S., & McEvoy, R. E., 1994). Seulement, la littérature n'a pas de consensus quant à la présence de ces déficits dans l'autisme. De plus, les résultats retrouvés dans la littérature varient considérablement d'une étude à l'autre (Barendse, E. M., Hendriks, M. P., Jansen, J. F., Backes, W. H., Hofman, P. A., Thoonen, G., ... & Aldenkamp, A. P., 2013; Kercood, S., Grskovic, J. A., Banda, D., & Begeske, J., 2014). En effet, certaines études rapportent des performances comparables entre le groupe de sujets TSA et le groupe de sujets NT dans des tâches en MdT (Ozonoff, S., & Strayer, D. L., 2001; Geurts, H. M., & al, 2004; Koshino, H., Carpenter, P. A., Minshew, N. J., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., & Just, M. A., 2005; Happé, F., Booth, R., Charlton, R., & Hughes, C., 2006; Sinzig, J., Morsch, D., Bruning, N., Schmidt, M. H., & Lehmkuhl, G., 2008) tandis que de nombreuses autres études montrent un niveau de performance inférieur pour le groupe de participants TSA comparativement au groupe de participants NT (Bennetto, L., Pennington, B. F., & Rogers, S. J., 1996; Russell, J., Jarrold, C., & Henry, L., 1996; McGonigle-Chalmers, M., Bodner, K., Fox-Pitt, A., & Nicholson, L., 2008; Corbett, B. A., & al., 2009; Vogan, V. M., Morgan, B. R., Lee, W., Powell, T. L., Smith, M. L., & Taylor, M. J., 2014).

Plusieurs explications peuvent être avancées afin d'expliquer le manque de consensus dans la littérature quant aux déficits en MdT dans l'autisme. Dans leur méta-analyse, Kercood et ses collègues (2014) ont mis en évidence, à travers 24 études différentes, un niveau de performance inférieur pour les sujets TSA. A travers ces différentes études, ils ont identifié certains processus pouvant influencer la performance

aux tâches de MdT chez les sujets TSA. En effet, ceux-ci tendent à obtenir des résultats moindres lorsque la tâche utilisée implique l'utilisation de la flexibilité cognitive et de la planification, comporte une charge cognitive importante ou lorsque celle-ci augmente en complexité. De plus, les auteurs rapportent que les sujets TSA seraient moins performants lorsque la tâche implique la MdT spatiale et utiliseraient moins de stratégies afin d'accomplir la tâche proposée (Kercood, S., & al., 2014).

I. LES MODALITÉS DE LA MDT

Dans certaines études, rapportant des déficits en MdT chez les participants TSA, la modalité verbale ou spatiale jouait un rôle important dans la différence des résultats obtenus par les participants. Des performances similaires entre le groupe TSA et le groupe NT ont été rapportés par plusieurs études dans des tâches de MdT verbale (Williams, D. L., Goldstein, G., Carpenter, P. A., & Minshew, N. J., 2005; Kercood, S., & al., 2014) alors que lors de tâches de mémoire spatiale, les sujets TSA ont des performances moindres comparativement aux sujets NT (Landa, R. J., & Goldberg, M. C., 2005; Williams, D. L., & al., 2005; Williams, D. L., Goldstein, G., & Minshew, N. J., 2006; Steele, S. D., Minshew, N. J., Luna, B., & Sweeney, J. A., 2007; Luna, B., Doll, S. K., Hegedus, S. J., Minshew, N. J., & Sweeney, J. A., 2007; Kercood, S., & al., 2014).

Dans l'étude de Williams & al. (2005), les deux modalités, verbale et spatiale, ont été évaluées. La première a été évaluée à l'aide d'une tâche de N-Back incluant des lettres, le sous-test d'empan spatial l'échelle de Wechsler, une tâche de séquences de lettres-chiffres et les sous-tests de mémoire de lettres et de nombre du Wide Range Assessment of memory and learning (WRAML). Aucune différence n'a été trouvée entre les performances du groupe TSA et du groupe NT aux différents tests évaluant la modalité

verbale. Le sous-test d'empan spatial de l'échelle de Wechsler et le test "Finger Windows" du WRAML ont été utilisés afin d'évaluer la modalité spatiale de la MdT. Lors du test "Finger Windows", l'examineur pointe une série de trous sur une carte en comportant neuf et le participant doit reproduire cette même série par la suite. La série sera de plus en plus longue. Les participants TSA tendent à avoir des résultats inférieurs aux participants NT à ces deux tâches (Williams, D. L., & al., 2005). Un déficit en MdT spatiale est donc mis en évidence et les capacités de MdT verbale semblent être préservées dans l'autisme.

Toutefois, certaines études ne rapportent pas de déficit en mémoire de travail spatiale (Ozonoff, S., & Strayer, D. L., 2001; Silk, T. J., Rinehart, N., Bradshaw D Sc, J. L., Tonge, B., Egan, G., O'Boyle, M. W., & Cunnington, R., 2006). Ces résultats sont probablement dûs à la différence des tâches utilisées ainsi qu'à la complexité des tâches et la charge cognitive demandée par celles-ci (Steele, S. D., & al., 2007). Dans leur étude, Steele & al. (2007) ont évalué les participants sur une tâche de MdT spatiale tirée du CANTAB. Cette tâche évalue les habiletés en MdT en variant le nombre de stimuli à retenir ainsi que le nombre d'essais durant lesquels les informations doivent être maintenues en mémoire. Ils ont mis en évidence des performances inférieures chez les sujets TSA comparativement aux sujets NT dans les conditions où les problèmes étaient de moyennement difficile à très difficiles (Steele, S. D., & al., 2007). Ces résultats suggèrent que les déficits en MdT spatiale sont évidents lorsque la demande est plus importante sur la capacité de la MdT, ce que d'autres études avaient également rapporté (Landa, R. J., & Goldberg, M. C., 2005; Steele, S. D., & al., 2007). La capacité de la MdT et la complexité de la tâche semblent donc jouer un rôle crucial dans les déficits en MdT spatiale également.

II. LA CAPACITÉ DE LA MDT

La capacité est le nombre d'items maximum pouvant être maintenus simultanément en MdT. Dans leur étude, Ozonoff et ses collègues (2001) utilisent une tâche de MdT spatiale évaluant la performance des participants en fonction de différentes charges mnésiques. Les participants devaient retenir un, deux ou cinq localisations spatiales de formes géométriques colorées. Cette tâche n'a pas posé de difficulté aux deux groupes. Seulement, dans d'autres études, les différences de performance entre les groupes n'apparaissent que lorsque le nombre d'items à mémoriser dépassent six ou huit items (Landa, R. J., & Goldberg, M. C., 2005; Steele, S. D., & al., 2007). On pourrait donc supposer que les sujets TSA présenteraient des déficits en MdT lorsque la charge mnésique dépasserait un certain seuil.

Le manque de consensus dans la littérature, illustré par les différentes études ci-dessus, peut également provenir d'une grande variabilité au niveau des groupes de comparaison au niveau de l'âge des participants, ou encore du niveau intellectuel très variables également selon les études (Vogan, V. M., & al, 2014). Les déficits en MdT dans l'autisme semble donc être hétérogène et varie en fonction des modalités de MdT évaluées dans la tâche, des tâches utilisés (tâche complexe ou tâche demandant une haute charge cognitive) et des stratégies mises en place par les participants TSA.

III. LES DIFFÉRENCES ENTRE LES PROCESSUS DE MISE EN MDT

A notre connaissance peu d'études, voire aucune, ont été mené sur les différentes phases de la mise en mémoire dans l'autisme.

Durant la phase d'encodage, les participants doivent pouvoir diriger correctement leur attention sur le stimulus à mémoriser. Or, des études ont montré que les individus TSA ont des déficits au niveau de l'attention, et plus spécifiquement lorsqu'il faut changer rapidement son attention entre des stimuli de différentes modalités (ex. : verbale ou spatiale) (Courchesne, E., Townsend, J., Akshoomoff, N. A., Saitoh, O., Yeung-Courchesne, R., Lincoln, A. J., ... & Lau, L., 1994). Ce déficit en attention pourrait entraîner une performance moindre des sujets autistes lors de tâche impliquant les FE (Bennetto, L., Pennington, B. F., & Rogers, S. J., 1996) ou encore lors de tâche de MdT, comme celle utilisée dans cette étude.

Ensuite, durant la phase de maintien en MdT, les participants doivent maintenir activement les stimuli. Dans l'étude de Joseph et al. (2005), ils ont mis en évidence une difficulté chez les enfants autistes à utiliser des stratégies afin de maintenir et manipuler une information dans un certain but en MdT. Une autre étude sur des adolescents et jeunes adultes montrent un déficit dans l'initiation de stratégie afin de maintenir de l'information en mémoire (). Ces études pourraient indiquer un déficit dans le maintien de l'information en MdT dans l'autisme, mais plus d'études sont nécessaires afin de déterminer quelles modalités et phases sont intactes ou déficitaires.

IV. LES SUBSTRATS NEURONAUX SOUS-TENDANT LA MDT DANS L'AUTISME

LES ÉTUDES EN IMAGERIE À RÉSONNANCE MAGNÉTIQUE FONCTIONNELLE (IRMf)

Peu d'études en IRMf ont été menées sur la MdT dans l'autisme. Dans l'étude de Silk & al. (2006), les auteurs ont soulevé quelques différences entre les participants TSA et les participants NT au niveau des activations cérébrales. Premièrement, ils ont trouvé un

niveau d'activation moins élevé au niveau du CPF, plus particulièrement dans le CPFDL, le cortex cingulaire antérieur et le noyau caudé (Silk, T. J., & al., 2006). Ces régions sont connues pour jouer un rôle important dans la MdT chez les adultes et les adolescents (Barendse, E. M., & al., 2013). Les chercheurs n'ont cependant pas trouvé de différences significatives entre les deux groupes dans le niveau d'activation du cortex pariétal postérieur (Silk, T. J., & al., 2006), région impliquée dans la perception des caractéristiques spatiales des stimuli (Solomon, M., Ozonoff, S. J., Ursu, S., Ravizza, S., Cummings, N., Ly, S., & Carter, C. S., 2009). D'autres études ont également mis en évidence un niveau d'activation anormal ou diminué dans le lobe frontal (Koshino, H., & al., 2005/2007; Solomon, M., & al., 2009) ainsi qu'une diminution dans le lobe occipital (Solomon, M., & al., 2009). Solomon & al. (2009) ont également observé une diminution du niveau d'activation dans la région pariétale, et suggèrent un dysfonctionnement de la connectivité entre la région frontale et la région pariétale. En effet, les méthodes de corrélation montrent une diminution de connectivité fonctionnelle entre les deux régions (Solomon, M., & al., 2009).

Les différences au niveau de l'activation cérébrale présentées ci-dessus proviennent d'étude où les participants TSA ne montraient pas de difficultés particulières lors de tâches évaluant la MdT. Ces différences de niveau d'activation pourraient donc indiquer une utilisation différente des ressources cérébrales de la part des sujets TSA. Cette utilisation différente serait une stratégie compensatoire afin de maintenir le bon fonctionnement cognitif (Linden, D. E., 2007; Barendse, E. M., & al., 2013).

Il est important de noter que les études en IRMf portant sur la MdT dans l'autisme comprennent généralement un nombre restreint de participants ce qui limite les

conclusions pouvant être émises (Koshino, H., & al., 2005/2007; Vogan, V. M., & al., 2014).

LES ÉTUDES EN IMAGERIE STRUCTURELLE ET ANATOMIQUE

A l'inverse des études portant sur l'activation des régions cérébrales (études en IRMf), beaucoup d'études ont été menées sur les anomalies cérébrales structurelles dans l'autisme (Barendse, E. M., & al., 2013). Bien qu'aucune différence de volume cérébral total n'ait été mise en évidence, différentes régions cérébrales semblent différer entre les sujets sains et les sujets autistes (Barendse, E. M., & al., 2013). Un élargissement du CPF ainsi que du cortex pariétal inférieur droit (Cheng, Y., Chou, K. H., Fan, Y. T., & Lin, C. P., 2011), et du noyau caudé (Langen, M., Durston, S., Staal, W. G., Palmen, S. J., & van Engeland, H., 2007) ont été mis en évidence. Ensuite, le cortex pariétal gauche et le cortex temporal gauche serait plus minces (Wallace, G. L., Dankner, N., Kenworthy, L., Giedd, J. N., & Martin, A., 2010), et le corps calleux réduit (Freitag, C. M., Luders, E., Hulst, H. E., Narr, K. L., Thompson, P. M., Toga, A. W., ... & Konrad, C., 2009). Certaines de ces régions sont impliquées dans le fonctionnement de la MdT mais l'implication de ces différences structurelles sur la cognition dans l'autisme reste encore à être élucidée (Barendse, E. M., & al., 2013).

Pour conclure, il a été mis en évidence dans cette section que le déficit en MdT dans l'autisme n'est pas un phénomène homogène et que la littérature n'a pas de consensus clair à ce sujet. Cependant, à travers leur méta-analyses sur 24 études différentes, Kercood & al. (2014) ont mis en évidence que un déficit en MdT dans la population autistique. Ce déficit détient plusieurs particularités. Différentes études montrent que les déficits en MdT

apparaissent lorsque la tâche est haute en charge cognitive, complexe ou détient une charge mnésique importante (Barendse, E. M., & al., 2013). La modalité de la MdT utilisée jouerait également un rôle dans les déficits présents ou non chez les autistes. En effet, la MdT verbale semble être préservée tandis que la MdT spatiale ne le serait pas (Barendse, E. M., & al., 2013). Des différences cérébrales ont également été relevées telles qu'une activité moindre au niveau du CPF et une connectivité diminuée entre les régions frontales et pariétales lors de tâche impliquant la MdT (Barendse, E. M., & al., 2013). D'avantage d'études sont nécessaires afin d'étudier le fonctionnement cognitif et le fonctionnement cérébral de la MdT dans l'autisme.

Enfin, comme il a été mentionné plus haut, toutes les modalités de la MdT ne semblent pas atteintes, comme par exemple la MdT verbale. Le binding, processus de la MdT, permet de faire des associations entre plusieurs informations. Celui-ci est encore à ce jour très peu étudié dans le cadre du TSA, et pourtant très important. En effet, pour former une représentation cohérente et unifiée en MdT, les différents éléments (pouvant provenir de différentes modalités, verbale ou spatiale par exemple) d'un stimulus doivent être liés entre eux afin de pouvoir les comprendre et les utiliser (Addis, D. R., & McAndrews, M. P., 2006).

5. Le processus de binding en mémoire de travail dans l'autisme

A. Le processus de binding

Les éléments encodés en MdT ne sont pas de simples stimuli, possédant une dimension unique, mais bien des stimuli environnementaux présentant des dimensions multiples (telles que la couleur, la forme, etc.) (Allen, R. J., Baddeley, A. D., & Hitch, G. J., 2006; Karlsen, P. J., Allen, R. J., Baddeley, A. D., & Hitch, G. J., 2010). Ces différentes dimensions sont également associées au contexte (Addis, D. R., & McAndrews, M. P., 2006). Le processus de binding est la capacité à former des associations entre différentes informations en MdT (Allen, R. J., Baddeley, A. D., & Hitch, G. J., 2006). Il existe deux formes de binding (Luck, D., & al., 2010). La première, le binding passif, se fait à l'insu de l'individu et ne nécessite pas d'effort conscient. La seconde forme de binding est le binding actif, pour lequel un effort conscient de la part de l'individu est nécessaire afin de former une association entre différentes informations. Dans la vie de tous les jours, les deux formes de binding sont souvent utilisées. Par exemple, lorsque j'associe volontairement la lumière verte d'un feu de signalisation au fait de pouvoir traverser, cela correspond à du binding actif. Enfin, la capacité de former des associations entre différentes informations durant la phase d'encodage en MdT, est un processus très important afin de créer des souvenirs (Addis, D. R., & McAndrews, M. P., 2006).

Dans le modèle de MdT de Baddeley, le processus de binding dépendrait du buffer épisodique (Baddeley, A. D., Allen, R. J., & Hitch, G. J., 2011). En effet, comme expliqué ci-dessus, le buffer épisodique est un espace de stockage multimodale, formant une

interface entre les différents sous-systèmes de la MdT, la MLT et le centre exécutif. Grâce à sa fonction d'interface entre les différents sous-systèmes, celui-ci permet l'association entre différentes informations provenant de différentes modalités (BP et CVS) (Baddeley, A. D., Allen, R. J., & Hitch, G. J., 2011). Certaines études ont permis d'estimer le nombre d'associations pouvant être stockées dans la MdT, qui est de plus ou moins 4, avec une variabilité interindividuelle (Cowan, N., Elliott, E. M., Saults, J. S., Morey, C. C., Mattox, S., Hismjatullina, A., & Conway, A. R., 2005; Baddeley, A. D., Allen, R. J., & Hitch, G. J., 2011).

B. Substrats neuronaux sous-tendant le binding en MdT

I. L'HIPPOCAMPE

Des lésions bilatérales de l'hippocampe, faisant partie du lobe temporal médian (LTM) et d'autres structures associées au LTM ont été identifiées comme causant des déficits mnésiques majeurs (Scoville, W. B., & Milner, B., 1957), et plus particulièrement des déficits en binding (Eichenbaum, H., 1999). En effet, la littérature semble supporter cette hypothèse. Les études sur les lésions de l'hippocampe et du LTM montrent que les patients amnésiques ont des difficultés plus importantes à se remémorer des paires de mots comparativement à des mots simples (Giovanello, K. S., Verfaellie, M., & Keane, M. M., 2003; Turriziani, P., Fadda, L., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A., 2004). Le LTM inclus plusieurs structures anatomiques liées entre elles et essentielles à la mémoire déclarative: la région hippocampique, le cortex rhinal et le gyrus parahippocampique (Squire, L. R., Stark, C. E., & Clark, R. E., 2004).

Dans l'étude de Olson et ses collègues (2006), les participants devaient mémoriser une image, une position spatiale ou l'association des deux stimuli. Les participants de cette

étude avaient des lésions hippocampiques et para hippocampiques et ont présenté un déficit de binding (Olson, I. R., Page, K., Moore, K. S., Chatterjee, A., & Verfaellie, M., 2006). D'autres études ont également obtenu ces résultats, en utilisant différents paradigmes (par exemple mémoriser des associations entre des formes colorées et des positions spatiales ou encore entre des visages et des scènes) (Hannula, D. E., Tranel, D., & Cohen, N. J., 2006; Braun, M., Weinrich, C., Finke, C., Ostendorf, F., Lehmann, T. N., & Ploner, C. J., 2011). Dans une autre étude, les participants devaient évaluer la charge relationnelle des stimuli. Celle-ci était représentée par la présence ou non de liens sémantiques entre les mots présentés lors de la tâche. Les chercheurs ont trouvé une corrélation entre la charge relationnelle des stimuli et l'activité de l'hippocampe gauche (Addis, D. R., & McAndrews, M. P., 2006).

Dans l'étude de Baddeley et ses collègues (2014), ils n'ont pas retrouvé de lien entre l'activité de l'hippocampe et le processus de binding. Dans cette étude, leur unique participant ayant les deux hippocampes d'un volume réduit de 50%, sans lésion aux structures du LTM, devait mémoriser une couleur et une position spatiale d'une forme géométrique. Celui-ci a obtenu des résultats similaires à la condition de binding et aux conditions de mémorisation d'un simple stimulus, d'une seule dimension. Ces résultats suggéreraient que l'hippocampe n'aurait pas d'impact sur les performances aux tâches de binding en MdT (Allen, R. J., Vargha-Khadem, F., & Baddeley, A. D., 2014). Seulement, un seul patient ne permet pas d'émettre de conclusion généralisable et d'exclure l'implication de l'hippocampe dans le processus de binding. De plus, un réseau neuronal alternatif a pu se développer lors de l'enfance et de l'adolescence afin de compenser l'altération provoquée par la réduction de volume de l'hippocampe. En effet, des adaptations neuronales ont probablement été effectuées dans le but de permettre

l'utilisation de ce processus indispensable à la vie quotidienne (Baddeley, A., Allen, R., & Vargha-Khadem, F., 2010; Allen, R. J., Vargha-Khadem, F., & Baddeley, A. D., 2014).

Dans l'étude de Piekema et al. (2006), les chercheurs ont demandé aux participants de mémoriser soit des associations contenant de l'information spatiale, soit des associations ne contenant pas d'information spatiale, ou des stimuli simples. Les résultats suggèrent que l'hippocampe droit est plus impliqué que lorsque la condition nécessitait de maintenir une association incluant un élément spatial en MdT. En effet, cette région n'était pas impliquée lorsque la tâche impliquait une association sans élément spatial ou un stimulus simple (Piekema, C., Kessels, R. P., Mars, R. B., Petersson, K. M., & Fernández, G., 2006). D'autres études ont montré des résultats similaires, comme celle de Finke et ses collègues (2008), suggérant une implication spécifique de l'hippocampe dans la mémorisation d'association, lorsqu'un élément spatial est présent (Finke, C., Braun, M., Ostendorf, F., Lehmann, T. N., Hoffmann, K. T., Kopp, U., & Ploner, C. J., 2008; Hannula, D. E., & Ranganath, C., 2008). Cependant, d'autres études ont mis évidence une activation plus grande de l'hippocampe lors de tâche de binding n'impliquant pas d'élément spatial (Addis, D. R., & McAndrews, M. P., 2006; Hannula, D. E., & al., 2006), ce qui ne permet pas de tirer des conclusions claires quant à l'aspect visuospatial dans le processus de binding et l'activation de l'hippocampe.

Certaines études rapportent des activations spécifiques à certaines phases de la MdT (l'encodage, le maintien et la récupération) (Piekema, C., & al., 2006; Luck, D., & al., 2010). En effet, dans l'étude de Luck et al. (2010), la région parahippocampique droite montrait plus d'activation lors de la phase d'encodage et de maintien d'associations d'informations verbales et spatiales. Lors de la phase de récupération aucune activation de

la région hippocampique n'a été relevée (Luck, D., & al., 2010). Dans l'étude de Piekema et al. (2006), ils ont mis en évidence une activation plus grande de la région hippocampique droite lors du maintien d'une association entre une information verbale et une information spatiale.

En conclusion, il semblerait que les régions hippocampiques soient impliquées dans l'associations d'informations en MdT, et spécifiquement lorsque la modalité visuo spatiale est impliquée. Il a également été mis en évidence que l'activité de l'hippocampe et la performance lors d'une tâche de binding sont corrélées. En effet, au plus l'hippocampe est activé, au plus les performances sont élevées (Hannula, D. E., & Ranganath, C., 2008; Luck, D., & al., 2010). Ceci impliquerait que l'activité de l'hippocampe est nécessaire pour pouvoir mémoriser des associations entre différents éléments.

II. LE CORTEX PRÉFRONTAL

L'association entre différentes informations afin de générer une trace mnésique cohérente nécessite au préalable de créer un lien entre ces différentes informations. L'utilisation de processus basés sur des stratégies frontales, comme par exemple la formation d'associations entre différents éléments ou le *découpage* de l'information en différents éléments, est nécessaire à la formation de ces liens pour un encodage de l'information optimal (Fletcher, P. C., Shallice, T., & Dolan, R. J. 2000; Bor, D., Cumming, N., Scott, C. E., & Owen, A. M., 2004). Le CPF est lui-même impliqué dans plusieurs fonctions cognitives importantes, telles que les fonctions exécutives dont la MdT et le raisonnement. De plus, il contribue également à l'établissement des stratégies décrites ci-dessus, permettant le binding (Bor, D., & al., 2004). Dans l'étude de Prabhakaran et al. (2000), les participants devaient mémoriser des associations de lettres et de positions

spatiales ou des lettres et des positions spatiales séparément. Lors du maintien des informations associées, le gyrus frontal moyen droit et le gyrus frontal supérieur droit sont plus activés (Prabhakaran, V., Narayanan, K., Zhao, Z., & Gabrieli, J. D. E., 2000). Dans leur étude, Addis et Andrews, ont quant à eux rapporter des activations plus importantes dans le CPF de façon bilatérale, et de façon encore plus importante dans le CPF gauche lorsqu'il est nécessaire de générer des associations sémantiques entre différents mots et de prendre des décisions quant à leurs significations (Addis, D. R., & McAndrews, M. P., 2006). D'autres études sur le binding entre différentes informations (de modalités différentes tels que des images différentes, des positions spatiales et des mots, des formes et leurs couleurs à retenir ensembles) ont également relevé une activité des régions frontales (Piekema, C., Kessels, R. P., Rijpkema, M., & Fernández, G., 2009; Piekema, C., Rijpkema, M., Fernández, G., & Kessels, R. P., 2010; Parra, M. A., Della Sala, S., Logie, R. H., & Morcom, A. M., 2014) et du CPF plus élevée (Bergmann, H. C., Rijpkema, M., Fernández, G., & Kessels, R. P., 2012).

Dans l'étude de Song et Jiang, en 2006, l'activité cérébrale du CPF a, quant à elle, été davantage liée à la charge mnésique que comportait la mémorisation d'une association entre une couleur et une forme. Le processus de binding à lui été associé à une activité plus importante du cortex pariétal postérieur (Song, J. H., & Jiang, Y., 2006).

Pour résumer, l'activité du CPF serait donc impliquée dans le maintien et la manipulation d'informations complexes en MdT, ainsi qu'à la mise en place de stratégies lorsque la demande cognitive est élevée lors de l'encodage en MdT.

III. CORTEX PARIÉTAL

Dans plusieurs études, les chercheurs ont rapporté des activations hippocampiques et du LTM dans différentes tâches de binding mais aussi des activations dans la région pariétale (Hannula, D. E., & Ranganath, C., 2008; Libby, L. A., Hannula, D. E., & Ranganath, C., 2014; Yeh, Y. Y., Kuo, B. C., & Liu, H. L., 2007; Piekema, C., & al., 2010). Par exemple, Hannula et Ranganath (2008) ont mis en évidence des activités plus importantes dans le cortex pariétal durant les phases d'encodage et de récupération, tout comme Luck et al. (2010). D'autres études montrent son implication dans le maintien des associations, dans l'attribution des ressources attentionnelles (Wendelken, C., Bunge, S. A., & Carter, C. S., 2008), dans la manipulation d'informations spatiales (Shafritz, K. M., Gore, J. C., & Marois, R., 2002) et la MdT spatiale (Campo, P., Poch, C., Parmentier, F. B., Moratti, S., Elsley, J. V., Castellanos, N. P., ... & Maestú, F., 2010).

IV. RÉGIONS IMPLIQUÉES DANS LES DEUX FORMES DE BINDING

Les deux formes de binding reposeraient sur des substrats neuronaux différents. En effet, le binding passif dépendrait uniquement de l'activité de l'hippocampe et le binding actif de la communication entre l'hippocampe et le CPF (Luck, D., 2010).

C. Le processus de binding dans l'autisme

En autisme, des difficultés en MdT ont été mises en évidence lorsqu'une association entre différents stimuli devait être mémorisée (Bowler, D. M., Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M., 2008), ou entre un stimulus et son contexte (Bowler, D. M., Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M., 2014), comme par exemple la couleur d'un objet ou sa localisation (Bowler, D. M., Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M., 2014; Ring, M., Gaigg, S. B., & Bowler, D. M., 2015). Des études rapportent des performances inférieures lors de tâche de

mémorisation d'associations, telle que l'étude de Bowler et al. (2014). Dans cette étude, les participants TSA ont obtenu des résultats inférieurs comparativement aux participants NT lors d'une tâche où ils devaient mémoriser des associations couleur - stimulus - localisation. De plus, ceux-ci avaient un plus gros écart entre les performances à la tâche où ils devaient retenir un stimulus simple et celle où l'association devait être retenue (Bowler, D. M., & al., 2014). D'autres études rapportent des performances équivalentes entre les deux groupes telle que l'étude de Minshew et Goldstein (2001). Dans cette étude, les participants devaient mémoriser des paires de mots. Seulement, les participants autistes voyaient leur performance diminuer en fonction de la difficulté de la tâche. Lorsque la tâche augmentait en complexité, les sujets NT étaient significativement meilleurs que les participants TSA (Minshew, N. J., & Goldstein, G., 2001). En effet, d'autres études ont également démontré une performance diminuée chez les individus TSA lorsque la tâche est complexe, et lorsque celle-ci demande plus de ressource cognitive de la part de la personne (Barendse, E. M., & al. 2013).

De plus, des difficultés dans des tâches de MdT nécessitant une organisation intentionnelle de l'information ont été mises en évidence (Bowler, D. M., & al. 2008; Bowler, D. M., Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M., 2009; Maister, L., Simons, J. S., & Plaisted-Grant, K., 2013). Les sujets NT ont, par exemple, plus de facilité à mémoriser des mots, lorsque ceux-ci peuvent être placés par catégories (Bowler & al., 2009; Maister, L., & al., 2013) ou que ceux-ci sont contextuellement liés (Bowler, D. M., & al., 2008). Les sujets TSA, eux, ne bénéficient pas de cette facilité et ont des difficultés à catégoriser les objets (Bowler & al., 2009; Maister, L., & al., 2013) ou à les lier dans le contexte (Bowler, D. M., & al., 2008). En effet, ceux-ci ont moins tendance à utiliser les relations entre les informations présentées et montrent une performance inférieure au rappel libre (Bowler, D.

M., & al., 2009). Cependant, lors de tâche où les items doivent être traités un par un, les personnes TSA ne montrent pas de difficulté. Leurs difficultés semblent donc restreintes au tâche de binding (Bowler, D. M., & al., 2008/2009/2014; Ring, M., Gaigg, S. B., & Bowler, D. M., 2015; Ring, M., Gaigg, S. B., & Bowler, D. M., 2016). Toutefois, aucune étude à notre connaissance n'a étudié à ce jour le binding actif dans l'autisme.

D. Substrats neuronaux sous-tendant le binding dans l'autisme

I. IMAGERIE FONCTIONNELLE (IRMf)

Peu d'études ont étudié les substrats neuronaux sous-tendant le binding dans l'autisme. Bowler et al. (2008) ont suggéré que les difficultés mnésiques présentes chez les personnes TSA soient sous-tendues par des anomalies au niveau lobe frontal et du LTM. Dans l'étude en imagerie fonctionnelle de Gaigg et al. (2015), les participants devaient mémoriser des triplets de mots, appartenant ou non à des catégories sémantiques. Lors de cette tâche, des différences dans l'implication de certaines régions ont été observées. En effet, les participants TSA ont une implication plus important du CPF gauche lorsque la catégorie des triplets de mots semble moins évidente. De plus, l'implication de la région postérieure gauche de l'hippocampe est moins importante chez les TSA lors de la tâche, ce qui suggère un déficit dans le processus binding. Ces résultats pourraient indiquer que les participants TSA ont besoin de plus de ressources cognitives afin de réaliser la tâche de binding. Les auteurs suggèrent que les participants ont une implication plus importante du CPF gauche afin de compenser la faible activation de l'hippocampe (Gaigg, S. B., Bowler, D. M., Ecker, C., Calvo-Merino, B., & Murphy, D. G., 2015).

II. IMAGERIE STRUCTURELLE ET MORPHOMÉTRIE

Les études en imagerie structurelle et morphométrie apportent des informations importantes quant à certaines régions impliquées dans le binding dans la population autiste. Dans leur étude utilisant l'IRM structurelle et la morphométrie (*voxel-based morphometry, VBM*), Brieber et al. (2007) ont comparé les différences de matière grise de trois populations différentes: des participants TSA, des participants TSA avec un TDAH, et des participants NT. Les résultats montrent une augmentation de volume de matière grise dans le cortex pariétal inférieur gauche ainsi qu'une réduction de volume de matière grise dans le LTM gauche chez les individus TSA avec et sans TDAH. De plus, chez les individus TSA sans TDAH, ils montrent une augmentation de volume de matière grise dans le gyrus supramarginal droit (Brieber, S., Neufang, S., Bruning, N., Kamp-Becker, I., Remschmidt, H., Herpertz-Dahlmann, B., ... & Konrad, K., 2007). Dans une autre étude, évaluant les différences anatomiques au cours du développement, les enfants et les adolescents TSA présentaient un volume hippocampique droit plus important (Barnea-Goraly, N., Frazier, T. W., Piacenza, L., Minshew, N. J., Keshavan, M. S., Reiss, A. L., & Hardan, A. Y., 2014), ce qui a également été observé dans d'autres études (Schumann, C. M., Hamstra, J., Goodlin-Jones, B. L., Lotspeich, L. J., Kwon, H., Buonocore, M. H., ... & Amaral, D. G., 2004). En effet, dans leur étude, Schumann et ses collègues (2004) ont trouvé un volume plus important à tout âge de l'hippocampe droit et gauche.

La littérature concernant le processus de binding dans l'autisme reste limitée. Cependant, les études évaluant les déficits en binding et les études en neuroimagerie semblent concorder. En effet, les anomalies rapportées dans le lobe frontal ainsi que dans la région hippocampique sous-tendraient les difficultés retrouvées en binding dans

l'autisme. Toutefois, plus d'études sont nécessaires afin de mieux caractériser les deux formes de binding (actif et passif) dans l'autisme ainsi que les substrats neuronaux intacts et atteints les sous-tendant.

Objectifs

La MdT est une fonction exécutive primordiale au fonctionnement quotidien de l'individu. En effet, elle est impliquée dans diverses fonctions cognitives et simplifie la planification, la résolution de problème et la compréhension du langage (Cowan, N., 2010). Elle est également importante pour la régulation des émotions (Levens, S. M., & Gotlib, I. H., 2010). Les déficits en MdT dans l'autisme sont très hétérogènes et semblent varier en fonction des modalités de la MdT évaluées, selon la tâche utilisée (complexité de la tâche, haute charge cognitive demandée, ressources nécessaires afin de la réaliser) et des stratégies mises en place par les participants TSA. La littérature n'a pas de consensus clair quant à ces déficits, mais il semble que les processus de binding sont touchés dans l'autisme. En effet des études ont démontré des différences en binding passif (Bowler, D. M., & al., 2008/2014 ; Ring, M., & al., 2015/2016). Des difficultés dans des tâches en MdT nécessitant une organisation intentionnelle de l'information ont été démontrées par différentes études (Bowler, D. M., & al., 2009) ainsi que des difficultés lors de tâches plus complexes et demandant plus de ressources de la part de l'individu (Minshew, N. J., & Goldstein, G., 2001; Barendse, E. M., & al., 2013). Toutefois, aucune à notre connaissance ne s'est intéressée à la forme active.

L'objectif principal de l'étude est d'étudier les mécanismes cognitifs et cérébraux sous-tendant ces deux formes de binding entre un groupe de participants TSA et un groupe

de participants NT. L'aspect cognitif est étudié à l'aide d'une tâche de mémoire associative développée afin d'évaluer les performances en binding de participants schizophrènes (Grot, S., & al. 2017). La tâche a montré une bonne sensibilité lors de l'étude de Grot & al. (2017) et a été adaptée dans la présente étude pour la population TSA. Ensuite, les mécanismes cérébraux sont évalués à l'aide de l'IRM. Le binding actif, n'ayant pas encore été étudié dans l'autisme à notre connaissance, est le principal centre d'intérêt de cette étude. En effet, l'étude de ce processus permettra de mieux comprendre le fonctionnement cognitif et cérébrale du TSA.

La littérature n'ayant pas de consensus sur les déficits en MdT, cette étude pourrait aider à identifier les mécanismes atteints et intacts en MdT et à comprendre le fonctionnement cognitif dans l'autisme. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la MdT peut également avoir des répercussions au niveau de l'intervention. En effet la MdT interagit avec les autres types de mémoire, et permet d'accomplir de nombreuses tâches quotidiennes. Elle est également impliquée dans diverses fonctions cognitives. Ainsi, cela permettrait le développement et l'optimisation de méthodes thérapeutiques visant à améliorer la cognition et l'apprentissage.

Hypothèses

La littérature rapporte que le binding passif semble atteint dans l'autisme, ce qui nous amène à penser que le binding actif pourrait également être atteint (Bowler, D. M., & al., 2014 ; Ring, M., & al., 2016). En effet, des études ont démontrés plus de difficultés à effectuer des tâches lorsque celles-ci sont plus complexes, demandant une charge cognitive plus élevée (Minshew, N. J., & Goldstein, G., 2001; Barendse, E. M., & al., 2013). Ce qui

nous amène à avancer l'hypothèse comportementales suivante: **les participants TSA auront une performance inférieure comparativement aux participants NT dans les deux formes de binding. De plus, une atteinte spécifique du binding actif, demandant plus d'efforts cognitifs, sera observée comparativement à une atteinte moindre du binding passif chez les participants TSA.**

Ceci se traduira sur le plan cérébral, en imagerie fonctionnelle, par une **hypoactivation au niveau des régions préfrontales et hippocampiques chez les participants TSA durant la tâche de binding actif comparativement à la tâche de binding passif.** En effet, le processus de binding est principalement sous-tendu par l'activité de l'hippocampe (Giovanello, K. S., & al., 2003; Turriziani, P., & al., 2004; Olson, I. R., & al., 2006; Hannula, D. E., & al., 2006; Addis, D. R., & McAndrews, M. P., 2006; Piekema, C., & al. 2006; Braun, M., & al., 2011) ainsi que l'activité du lobe frontal (Piekema, C., Kessels, R. P., Rijpkema, M., & Fernández, G., 2009; Piekema, C., Rijpkema, M., Fernández, G., & Kessels, R. P., 2010; Parra, M. A., Della Sala, S., Logie, R. H., & Morcom, A. M., 2014), et plus particulièrement du CPF (Prabhakaran, V., Narayanan, K., Zhao, Z., & Gabrieli, J. D. E., 2000; Bergmann, H. C., Rijpkema, M., Fernández, G., & Kessels, R. P., 2012). De plus, le binding actif semble s'appuyer sur le fonctionnement de l'hippocampe et celui du CPF (Luck, D., & al. 2010). Finalement, lors de tâche de MdT, une activation anormale du lobe frontale (Silk, T. J., & al., 2006) ainsi qu'une activation anormale plus spécifiquement du CPF (Koshino, H., & al., 2005/2007; Solomon, M., & al. 2009) ont été également mises en évidence.

Enfin, les études évaluant les anomalies structurelles et anatomiques dans l'autisme rapportent un élargissement du volume du CPF et du lobe pariétal droit (Cheng, Y., & al.,

2011) ainsi qu'une diminution du volume du lobe pariétal gauche (Wallace, G. L., 2010). Un volume plus important au niveau de l'hippocampe a également été rapportés (Schumann, C. M., & al., 2004; Barnea-Goraly, N., & al., 2014).. Ces différences structurelles pourraient avoir un lien avec les différences de performance en binding. Des analyses structurelles ont donc également été menées pour lesquelles l'hypothèse suivante est avancée: **les participants TSA présenteront un volume de matière grise du CPF et du lobe pariétal droit plus important que les individus NT, ainsi qu'un volume du lobe pariétal gauche diminué. Les performances en binding actif seront corrélées aux différences volumétriques comparativement aux performances de binding passif.**

Chapitre 2 – Méthode

1. Participants

A. TSA

L'étude comporte 18 participants TSA recrutés à partir de la banque de participants de la Clinique spécialisée en autisme de l'Hôpital Rivière-des-Prairies (HDRP). L'équipe multidisciplinaire de l'HRDP a établi le diagnostic d'autisme à l'aide de deux outils standardisés, l'Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) et l'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS). L'ADI-R évalue la communication, les interactions sociales et les comportements répétitifs et stéréotypé, ainsi que d'autres aspects caractéristiques du comportement chez les TSA lors d'une entrevue, à laquelle la famille participe également (Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A., 1994). L'ADOS, lui, consiste en une entrevue lors de laquelle les comportements sociaux et la communication de la

personne sont évalués (Lord, C., Rutter, M., Goode, S., Heemsbergen, J., Jordan, H., Mawhood, L., & Schopler, E., 1989).

B. NT

Dix-huits participants NT ont été recrutés via la banque de participants de HDRP ainsi que dans la communauté par des annonces sur internet.

Les critères d'inclusions et d'exclusions concernant les deux groupes de participants seront décrits dans la section concernant recrutement.

C. Données sociodémographiques

Toutes les données sociodémographiques se trouvent dans le **tableau 1**.

Les participants ont été appariés selon leur âge et leur QI, et la latéralité. Le ratio homme-femme étant significativement différent, une analyse de covariance (ANCOVA) a été effectuée afin de s'assurer que cette différence n'a aucun impact sur les données comportementales ainsi que sur les données en imagerie. Les résultats d'imagerie ont quant à eux été analysés tout en tenant compte du ratio homme-femme afin d'être le plus précis possible.

Les participants TSA ont tous reçu soit un diagnostic d'autisme (n=14) ou de syndrome d'Asperger (n=4). Les deux diagnostics ont été inclus dans l'étude puisque ceux-ci sont désormais rassembler sous la catégorie des TSA dans le DSM-V (APA, 2013).

	<u>TSA</u> (n=18)	<u>NT</u> (n=18)	Test-t	Valeur P
Latéralité				
M (ET)	87,34 (13,63)	86,98 (20,77)	0,061	0,95
Étendue	46	61,2		
Âge				
M (ET)	24,06 (5,3)	26,89 (4,65)	-1,71	0,01
Étendue	22	18		
QI global				
M (ET)	103,22 (12,6)	108,47 (11,16)	-1,302	0,2
Étendue	43	39		
Sexe	15H/3F	11H/7F	7,111 (Khi Carré)	0,01*

Tableau 1: Données sociodémographiques des participants des deux groupes.

M: moyenne

ET: écart type

*Résultats significatifs ($p > 0,05$).

D. Recrutement

I. ENTREVUE TÉLÉPHONIQUE ET QUESTIONNAIRES

Le recrutement s'est déroulé lors d'une entrevue téléphonique avec chaque participant. Premièrement, l'étude était expliquée (nature de l'expérience, déroulement, avantages et risques, la clause de confidentialité et la compensation financière offerte à la fin de l'étude). Suite aux explications, si les participants étaient intéressés par l'étude, deux questionnaires étaient administrés afin d'évaluer les critères d'inclusion. Le premier évalue

les critères d'inclusions propres à l'étude et le second s'assure qu'il n'y ait aucune contre-indication pour passer une IRM.

Les critères d'inclusion évalués lors du recrutement de l'étude étaient:

- **Être francophone:** la tâche de mémoire de travail étant conçue en français, le recrutement des participants anglophones a été évité afin de ne pas engendrer une variable confondante dans les résultats.
- **Être droitier:** il existe une variabilité au niveau de la latéralisation du langage dans le cerveau. Un facteur associé à cette variabilité est la dominance manuelle. Chez les droitiers, le langage est généralement latéralisé dans l'hémisphère gauche. Chez les gauchers et les ambidextres, la probabilité que le langage soit latéralisé dans l'hémisphère droit sont plus élevées (Knecht, S., Deppe, M., Dräger, B., Bobe, L., Lohmann, H., Ringelstein, E. B., & Henningsen, H., 2000; Knecht, S., Dräger, B., Deppe, M., Bobe, L., Lohmann, H., Flöel, A., Ringelstein, E. B., & Henningsen, H., 2000). Seuls les droitiers ont été retenus pour participer à l'étude afin de prévenir cette spécialisation du langage et d'éviter une source de variation dans les données d'imagerie. La dominance manuelle des participants a été évaluée avec le questionnaire de latéralité d'Edinburg.
- **Être âgé entre 18 et 40 ans:** des études ont montré l'impact de l'âge sur des tâches cognitives comme la mémoire de travail (Salthouse, T. A., Kausler, D. H., & Sauls, J. S., 1988; Salthouse, T. A., 1994) et plus particulièrement sur le processus de binding (Johnson, M. K., 1996; Mitchell, K. J., Johnson, M. K., Raye, C. L., Mather, M., & D'Esposito, M., 2000; Kessels, R. P., Hobbel, D., & Postma, A.,

2007; Brockmole, J. R., & Logie, R. H., 2013). Dans une étude de Stalhouse et al. (1988), laquelle comprenait 62 étudiants et 362 non-étudiants âgés entre 20 et 79, il a été démontré que les performances sur une tâche de mémoire de travail spatiale et une tâche de mémoire de travail verbale diminuait avec l'âge. Dans l'étude de Mitchell (2000) sur les processus de binding, les participants étaient évalués sur la reconnaissance d'items, la reconnaissance d'une position spatiale et la combinaison de ces deux dernières. De plus grandes difficultés pour les personnes plus âgées comparativement aux jeunes ont été démontrées lors de l'évaluation des trois conditions. Ensuite, l'étude de Brockmole et al. (2013), montre que les performances à des tâches de binding s'améliorent avec l'âge lors de l'enfance et l'adolescence. A l'âge adulte, la tendance inverse est observée, indiquant que les personnes âgées auraient plus de difficultés à se remémorer des associations d'informations. Ainsi, l'échantillon a été restreint entre 18 et 40 ans afin d'éviter les variabilités de performances liées à l'âge et pour avoir un échantillon représentatif de la population.

- **Avoir un QI supérieur à 85:** la mémoire de travail et l'intelligence fluide sont fortement liées (Conway, A. R., Cowan, N., Bunting, M. F., Therriault, D. J., & Minkoff, S. R., 2002). Une corrélation positive existe entre ces deux processus (Ackerman, P. L., Beier, M. E., & Boyle, M. O., 2005). Ainsi, afin que les participants puissent être en mesure de comprendre la tâche, de réussir un assez grand nombre d'essais lors de la tâche, ainsi que de comprendre les implications de l'étude, un seuil minimal de 85 a été choisi pour le quotient intellectuel des participants. Ce facteur a également été pris en compte afin de ne pas observer un effet du QI sur les résultats comportementaux.

- **Comorbidités:** les participants ne devaient pas présenter de problèmes de santé graves (par exemple un accident vasculaire cérébral, ou un traumatisme crânien important), ni de troubles neurologiques. Les problèmes psychiatriques antérieurs (comme la dépression ou les troubles anxieux) ou présents étaient également recensés.
- **Médication:** les individus TSA ne devaient pas prendre leur médication de type psychoactive (tel que Ritalin) jusqu'à deux jours avant la séance en IRM, afin d'avoir des activations cérébrales liées seulement à la tâche et non à l'effet du médicament.
- **Historique familiale:** les membres de la famille des participants ne devaient jamais avoir obtenu de diagnostic psychiatrique.

Ne pas présenter de contre-indication pour l'IRM: afin de participer à une étude se déroulant dans la machine d'IRM, il ne peut y avoir aucun métal magnétique dans le haut du corps des participants ou sur les participants. En effet, la machine d'IRM fonctionne avec un champ magnétique très puissant, et cela peut non seulement être dangereux pour les participants ou les machinistes si du métal entre dans le champ magnétique, mais pourrait également créer des artéfacts dans les images. L'espace dans la machine étant également très restreint, les participants ne devaient pas être claustrophobes. Les problèmes de vision pouvaient être corrigés grâce aux lunettes compatibles avec la machine fournies par l'unité de neuroimagerie fonctionnelle (UNF). Le questionnaire de dépistage des métaux a été fourni par l'UNF.

De ce fait, le premier questionnaire administré lors de l'entrevue téléphonique permettait de déceler la présence de comorbidités ainsi que de déceler les éventuels antécédents psychiatriques familiaux. Les questions portaient sur l'histoire passée de l'individu ainsi que des membres de sa famille proche. Celles-ci reprennent le diagnostic présent ou passé de trouble de développement ou d'un trouble psychiatrique, d'un trouble d'apprentissage scolaire, d'un épisode d'épilepsie et d'un traumatisme cérébral. Le participant devait également fournir des informations sur sa dernière hospitalisation (si celle-ci était survenue lors de la dernière année avant l'entrevue) ainsi que mentionner toutes maladies graves, problèmes de vision ou d'audition. Ensuite, l'histoire familiale était abordée. Les troubles cités ci-dessus ainsi que tous troubles neurologiques qui pourraient avoir une composante héréditaire (par exemple l'épilepsie) étaient abordés. Cependant, la présence de comorbidités ou d'un trouble de santé mentale dans la famille ne constituait pas un critère d'exclusion en soi. Chaque cas fut évalué, car tel qu'expliqué dans l'introduction, la présence de comorbidités n'est pas un phénomène rare dans le TSA. En effet, il aurait été presque impossible de recruter uniquement des individus TSA sans comorbidités ou dont les membres de la famille ne présentaient aucun trouble de la santé mentale. Par ailleurs, les critères étaient plus stricts concernant les participants NT qui ne devaient présenter aucune comorbidité et dont la famille ne devait pas présenter de trouble de la santé mentale. Le second questionnaire était le questionnaire de dépistage des métaux pour l'IRM fourni par l'UNF.

II. TEST DE QI

Lorsque les deux questionnaires ont été administrés et que le participant correspondait aux critères d'inclusion, un premier rendez-vous était fixé afin d'évaluer le

quotient intellectuel (QI) des participants ne l'ayant pas encore dans leur dossier. Le WAIS IV a été administré par une étudiante au doctorat en neuropsychologie ainsi que par une assistante de recherche en neuropsychologie. Les participants ayant déjà passé une évaluation intellectuelle (l'une des versions de l'échelle d'intelligence de Wechsler (Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS) ou la version abrégée incluant sept sous-tests (Brian, Meyers, Bayless, & Whetstone, 1999) se voyait céder un rendez-vous directement au lieu où la tâche en IRM se déroulerait (UNF).

III. SÉANCE IRM

Lors de la rencontre à l'UNF, pour la séance en IRM, différents documents (formulaire de consentement, questionnaire de dépistage de l'UNF et reçu de compensation financière) étaient présentés aux participants afin que ceux-ci en prennent connaissance et les signent par la suite. Tout d'abord, le formulaire de consentement devait être lu et signé par les participants, ainsi que le formulaire de dépistage de métaux et évaluant toute contre-indication à l'IRM. Ensuite la tâche de mémoire de travail était expliquée aux participants à l'aide d'une présentation powerpoint où chaque condition était expliquée séparément et suivie d'un essai afin de voir si la compréhension était optimale. A la fin des explications et des essais, une séance d'entraînement d'environ 5 minutes suivait. Suite aux explications et à la séquence d'entraînement, le déroulement des différentes étapes dans la scanner IRM était expliqué aux participants afin que tout soit clair. Les participants étaient ensuite invités à se changer. Puis, ils étaient conduits dans la salle où se trouvait la machine afin de s'installer et de pouvoir passer la séquence IRM. Premièrement les participants faisaient la tâche expérimentale (séquence d'IRM fonctionnel), puis une séquence d'IRM anatomique et finalement une séquence d'IRM de tenseur de diffusion (DTI).

Tous les participants ont participé volontairement à cette étude et ont signé le formulaire de consentement avant de participer à l'étude. Ce projet a été approuvé par le comité d'éthique de l'HRDP et du Regroupement de neuro-imagerie du Québec (RNQ).

2. Protocole expérimental

A. Tâche expérimentale

La tâche expérimentale (Grot, & al., 2017) suit un design en événementiel et permet d'évaluer une composante de la mémoire de travail qu'est le binding lors des trois phases de mémorisation: encodage, maintien, récupération (tâche présentée à la figure 1). Ce type de design permet deux choses afin de constituer la courbe hémodynamique: comparer les diverses conditions sur de courtes périodes et de regrouper les événements pour chaque essai. Les activations cérébrales propres à chaque phase peuvent également être détectées puisque les réponses hémodynamiques de chacune d'entre elles peuvent être reconstruites. La reconstruction de la courbe hémodynamique est rendue possible grâce à une désynchronisation de l'acquisition des volumes et de la présentation des stimuli ce qui permet de scanner à différents endroits sur la courbe hémodynamique.

Lors de la tâche, trois mots et trois ellipses (indiquant la position spatiale) de couleur étaient présentés et devaient être mémorisés. Dans chaque condition, les participants avaient trois secondes afin de mémoriser les stimuli présentés (encodage), ensuite la croix de fixation s'affichait et ils devaient alors maintenir l'information en mémoire durant dix secondes par la suite (maintien). Enfin, un stimulus (une position spatiale et un mot séparés, une association mot-ellipse) était présenté pendant cinq secondes (reconnaissance). Les participants devaient alors indiquer si le stimulus avait déjà

été présenté auparavant. Finalement, entre chaque essai une pause de dix secondes était effectuée (intervalle inter-essais), afin de permettre à la réponse hémodynamique de revenir à son niveau de base avant le début du prochain essai. En effet, la composante positive de la réponse hémodynamique dépendante du niveau d'oxygénation du sang (BOLD) évolue dans une période de temps de 10 à 12 secondes même pour de brefs stimuli de quelques secondes ou moins (Buckner, R. L., 1998; Miezin, F. M., Maccotta, L., Ollinger, J. M., Petersen, S. E., & Buckner, R. L., 2000).

Dans la condition séparée, correspondant à la condition contrôle, les mots étaient présentés au centre de l'écran, et les ellipses en sont séparées et présentées en périphérie de l'écran. Les deux informations doivent être mémorisées telles qu'elles sont présentées à l'écran, séparées et aucune association n'est nécessaire lors de cette condition. Dans la condition binding passif, les mots sont présentés directement à l'intérieur des ellipses, et doivent être mémorisés ensembles. Les participants doivent donc mémoriser une association déjà faite. Dans la condition binding actif, les mots sont présentés au centre de l'écran, et les ellipses en sont séparées. Les participants devaient créer une association entre les mots et les ellipses de mêmes couleurs et les mémoriser.

Les 6 blocs d'essais comprenant chacun 15 essais (cinq par condition) sont d'une durée de sept minutes et quinze secondes. La tâche comprend un total de quatre-vingt-dix essais, soit trente par condition. Entre chaque ensemble d'essais, une pause est accordée au participant d'une durée d'une ou deux minutes, pouvant aller jusqu'à cinq minutes selon le besoin du participant. La durée totale de la tâche expérimentale est d'environ cinquante minutes.

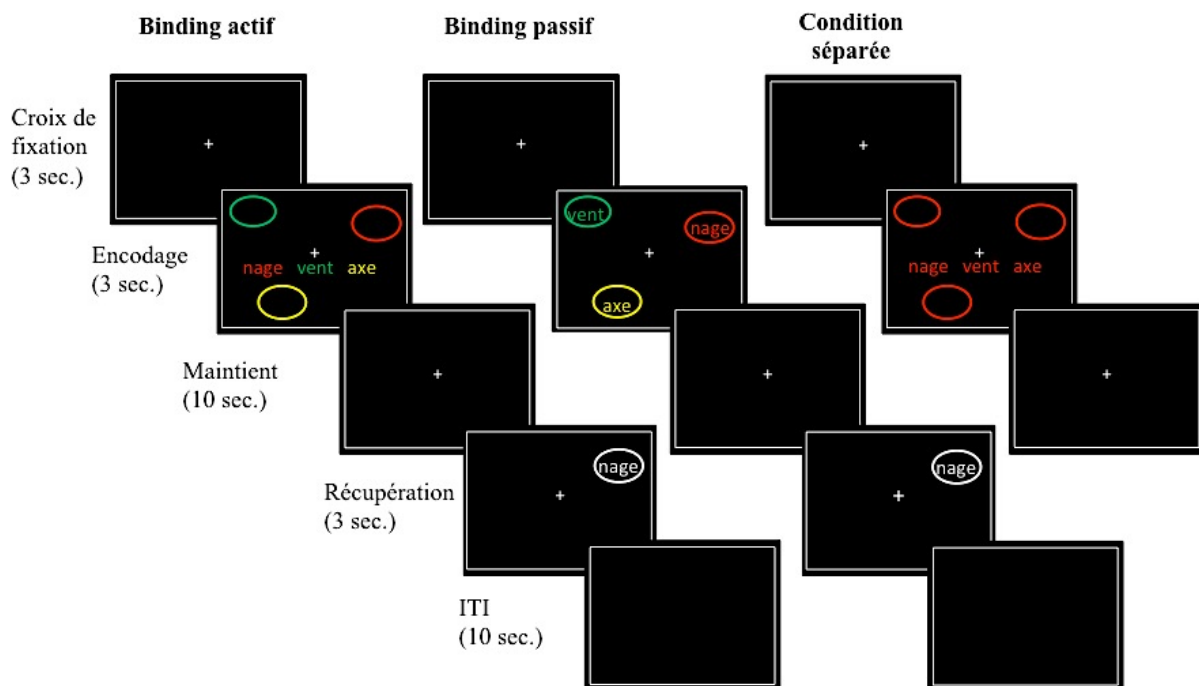


Figure 1: cette figure illustre la procédure et la chronologie des trois conditions expérimentales (passive, active et séparée) inspirée de celle de Grot & al. (2016).

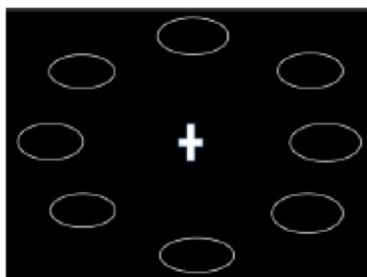


Figure 2: cette figure illustre les différentes positions spatiales possibles lors de la tâche expérimentale.

I. LES STIMULI

Lors de la conception de la tâche, une attention particulière a été apportée aux mots utilisés. Les mots utilisés comme stimuli ont été tirés d'une liste de mots français standardisés (Ferrand & al., 2010) et ont été choisis afin d'éviter un effet de familiarité. La longueur des mots (deux ou trois syllabes) a été contrôlée pour éviter la saturation de l'empan verbal. Seul les mots ayant une valence affective neutre ont été choisis. Les mots ayant une valence sémantique ne sont pas repris dans le même essais. Les mots sont présentés sur un fond d'écran noir, de 570 à 455 mm, dans un format Times New Roman taille 36. Les positions spatiales ont été déterminées de façon randomisée.

Les ellipses matérialisant les positions spatiales sont disposées aléatoirement autour d'un cercle d'un cercle centré (12 positions possibles au niveau des 12 chiffres d'une horloge).

Le logiciel E-Prime (version 2, Psychology Software Tools) a été utilisé afin d'assembler et de lancer la tâche. Les stimuli étaient projetés à l'aide d'un projecteur LCD et un système de miroir. Ainsi le participant couché dans la machine IRM était capable de voir les stimuli projetés derrière lui.

B. Acquisition des données d'imagerie

L'acquisition des données d'imagerie s'est déroulée à l'UNF (IUGM) dans l'appareil IRM 3T (Siemens Magnetom TRIO) pour les 33 premiers participants. Ensuite, l'appareil fût changé pour un appareil IRM 3T Prismafit (Siemens Magnetom TRIO). Cependant, les paramètres d'acquisition des données n'ont pas changé et sont restés les mêmes durant toute la durée de l'étude.

La session débute avec une acquisition fonctionnelle du cerveau entier, utilisant une séquence T2*, selon une séquence echo planar imaging (EPI), parallèlement à l'axe formé par la commissure antérieure et la commissure postérieure (axe CA-CP). Lors de la tâche, les paramètres suivants ont été choisis pour l'acquisition des données fonctionnelles: un contraste de type Blood Oxygen Level Dependent (BOLD), une matrice de résolution 64 X 64, une taille des voxels de 3mm cube (résolution planair de 3 mm par 3 mm et épaisseur de 3 mm), un temps de répétition de 2,25 secondes et un temps d'écho de 30 secondes. Pour chaque bloc d'essais, 200 volumes ont été acquis. La désynchronisation de l'acquisition des volumes ainsi que la présentation des stimuli a permis de scanner à différents endroits sur la courbe hémodynamique, et ainsi ne pas avoir de corrélation d'essais d'événements successifs. Ensuite, une séquence anatomique du cerveau (3D T1) a été effectuée. Les paramètres suivants ont été choisis pour l'acquisition des données anatomiques: une matrice de résolution de 256 x 256, une taille de voxels de 1mm cube (résolution planaire de 1 mm par 1 mm et épaisseur de 1 mm), un temps de répétition de 22 millisecondes et un temps d'écho de 9,2 millisecondes. Lors de cette séquence de onze minutes, 175 tranches étaient acquises.

3. Analyses des données comportementales

Les analyses comportementales ont été menées à l'aide du logiciel Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) ainsi que le logiciel Statistica 6.0. Le modèle "Two-High Threshold Model" (Snodgrass, J. G., & Corwin, J., 1988), largement utilisé pour les études sur les performances en mémoire, a été utilisé afin d'effectuer nos analyses. Cette méthode d'analyse permet de distinguer les performances (reconnaissance correct d'items présentés précédemment) des biais de réponses, en utilisant l'indice Pr. (Bröder,

A., Kellen, D., Schütz, J., & Rohrmeier, C., 2013). Cet indice se calcule en soustrayant les fausses alarmes (FA) aux détections correctes (DC) (DC-FA). Les FA apparaissent lorsque les participants détectent une association mot-position comme nouvelle (phase de reconnaissance) alors qu'en réalité, celle-ci a été présentée lors de la phase d'encodage. Pour ce qui est des DC, celles-ci apparaissent lorsqu'une association a été identifiée correctement. C'est-à-dire que le participant reconnaît une association correctement (reconnaissance), quand celle-ci a déjà été présentée lors de la phase d'encodage et que celui-ci distingue également les associations qui n'ont pas été présentées lors de la phase d'encodage. L'indice Pr a été calculé pour chaque participant et chaque condition.

Premièrement, une analyse ANOVA à mesures répétées a été menée afin d'analyser les conditions de binding passif et de binding actif. Les conditions de binding (passive vs active) ont été prises comme variable intra-groupe et le groupe (autistes vs neurotypique) a été pris comme variable inter-groupe. Des tests post hoc de Tukey ont été effectués par la suite si nécessaires.

Ensuite, un test statistique (*test-t*) a été effectué afin d'évaluer les performances (indice de discrimination Pr) des participants TSA et NT dans la condition séparée uniquement. En effet, celle-ci nécessite la mémorisation des informations verbales et des informations spatiales séparément, impliquant un processus différent de celui du binding et ainsi des substrats neuronaux différents.

Le seuil statistique alpha a été fixé à 0,05 pour toutes les analyses comportementales.

Comme mentionné dans les critères d'inclusion, l'âge et le QI jouent un rôle important dans les performances en mémoire de travail. Une analyse exploratoire a donc été réalisée afin de vérifier l'association de l'âge et du QI avec les indices de performances dans les conditions de binding passif et actif des participants NT et TSA. Des corrélations de Pearson ont été effectuées entre les indices Pr de chaque condition (binding passif - binding actif) et l'âge des participants ainsi que leur QI. Le seuil statistique a été corrigé selon la méthode de Bonferonni, pour les comparaison multiple ($\alpha/n = \alpha_{\text{corrigé}}$). Pour les corrélations le seuil statistique a été fixé à $\alpha_{\text{critique}} = 0,05/4 = 0,0125$.

4. Analyses des données d'imagerie fonctionnelle

Les données d'imagerie ont été traitées et analysées à l'aide du logiciel Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8) (lien du logiciel : <https://www.ibm.com/ca-fr/marketplace/spss-statistics>).

A. *Prétraitement des données fonctionnelles*

Premièrement, afin d'atteindre l'équilibre magnétique, les trois premières images ont été enlevées (*dummy scans*). Une correction du mouvement ainsi qu'une correction temporelle ont ensuite été effectuées. La première permet de réaligner tous les volumes d'un même participant en fonction d'un volume de référence moyen. La seconde a été effectuée puisqu'un protocole événementiel est ici utilisé. Suite à ces corrections, la segmentation et la normalisation des images anatomiques et fonctionnelles ont été effectuées. Cette étape permet de faire correspondre celles-ci à l'espace stéréotaxique du Montreal Neuroimaging Institute (MNI). Elle permet donc d'aligner les différentes structures cérébrales de tous les sujets entre elles, ceux-ci ayant des cerveaux

anatomiquement différents (Monti, M. M., 2011). Cette correspondance est une étape cruciale puisqu'elle permet par la suite de rapporter les résultats dans un espace standard et ainsi de faire des comparaisons inter-sujets et inter-groupes, ainsi qu'une comparaison au niveau de la population. Enfin, afin de diminuer le bruit des données, un filtre gaussien de 8 mm (FWHM) a été appliqué sur les images. Cette étape de lissage spatial permet de moyenner l'activité de voxels voisin.

B. Analyses des données fonctionnelles

Suite au prétraitement des données, les analyses ont été basées sur le modèle linéaire général (GLM). Cette technique d'analyse statistique permet d'estimer la force de l'activation pour chaque voxel en tenant compte de la tâche et de ses différentes conditions. Pour extraire la moyenne d'activation pour chaque condition et chaque participant, des mesures répétées sont effectuées. L'amplitude des mouvements de chaque participant a été utilisée comme régresseur dans les analyses. Le ratio homme-femme a également été pris en compte, afin de contrôler toute variabilité pouvant être due à cette différence entre les deux groupes.

En contrastant les conditions passive et active à la condition séparée, cela permet d'extraire les activations uniquement liées à l'association passive ou active. En effet, cette condition comprend les mêmes composantes verbales, spatiales et motrices que les deux autres conditions ce qui permet de l'introduire dans les analyses.

Tout d'abord, les analyses de premier niveau sont effectuées afin de faire ressortir les activations propres à chaque sujet. Neuf régresseurs ont été modélisés pour ces analyses: pour l'encodage, le maintien et la récupération.

Ensuite, pour les analyses de deuxième niveau, les activations propres à chaque sujet ont été combinées pour chacun des groupes. Pour ces analyses, le contraste utilisé permet d'observer les activations cérébrales propres à l'effort cognitif demandé par la tâche, qui était de faire des associations mots-positions spatiales. De plus, la tâche utilisée offre également l'avantage d'être en mesure d'isoler les différentes phases de mémoire reposant sur différents substrats neuronaux lors des analyses d'imagerie et d'isoler les activations propres à chacune d'elles. Ce contraste se modélise comme suit: la condition de binding passif est soustraite la condition de binding actif [binding actif - binding passif]. Ce contraste a été par la suite modélisé pour chacune des phases de mémoire: l'encodage [binding contrôlé – binding automatique E], le maintien [binding contrôlé – binding automatique M] et la récupération [binding contrôlé – binding automatique R].

Pour chaque groupe, des test-t pour échantillon unique ont été effectués afin d'obtenir les activations pour chacun des trois contrastes. Ensuite, des comparaisons inter-groupes ont été menées pour chacun des trois contrastes à l'aide de test-t pour échantillons indépendants. Le premier contraste inter-groupe met en évidence les activations cérébrales plus élevées dans le groupe contrôle versus le groupe TSA [NT -TSA], et le second met en évidence les activations cérébrales plus élevées dans le groupe TSA versus le groupe contrôle [TSA - NT].

Afin d'obtenir les différents clusters d'activation, l'Atlas *Anatomy*, un toolbox dans le logiciel SPM8, a été utilisé.

Toutes les analyses ont été effectuées avec un seuil statistique de $p < 0,001$ non corrigé pour les comparaisons multiples et un seuil d'extension de 41 voxels consécutifs.

Ces seuils ont été déterminés selon l'article de Lieberman et Cunningham afin d'éviter les erreurs de type 1 et les erreurs de type 2.

C. Corrélations entre les régions activées et les performances

Des corrélations de Pearson ont été effectuées entre les régions activées lors de la tâche de binding actif et de binding passif pour les différentes phases de la mémorisation et les indices Pr dans les deux conditions des participants TSA et NT. Les valeurs bêta, représentant la région d'intérêt activées, ont donc été ainsi mises en corrélation avec les indices performances de chaque participant pour les conditions de binding actif et passif.

Pour la phase d'encodage, le seuil statistique de $p < 0,05$ a été utilisé. En ce qui concerne la phase de maintien, une correction de bonferroni a été appliquée, et le seuil statistique était donc de $p < 0,0125$ ($0,05/4$).

5. Analyses des données d'imagerie anatomique

Les données d'imagerie ont été traitées et analysées à l'aide du logiciel Voxel Based Morphometry 8 (VBM8). Ce logiciel d'analyse de neuroimagerie permet de mettre en évidence des différences anatomiques cérébrales focales en utilisant une stratégie statistique. Afin d'identifier les régions, l'Atlas *Anatomy*, toolbox du logiciel SPM8, a été utilisé.

A. Prétraitement des données anatomiques

Premièrement, afin de faire correspondre les images anatomiques à l'espace stéréotaxique du Montreal Neuroimaging Institute (MNI), les images ont été orientées

identiquement à l'origine (coordonnées mm 0,0,0) soit très proche du cingulum antérieur. Cette étape permet de vérifier que les origines des images anatomiques de tous les sujets correspondent entre elles, afin de pouvoir effectuer des analyses statistiques, comme des comparaisons inter-sujets et inter-groupes, et permettre par la suite de rapporter les résultats dans un espace standard. Ensuite, la segmentation et la normalisation de DARTEL sont effectuées. La première permet de pouvoir identifier les différents types de tissus présents sur les images, et les outputs de cette étape pourront être utilisés pour la seconde. La normalisation de DARTEL permet d'obtenir un alignement inter-sujet plus précis en modélisant la forme de chaque cerveau en utilisant des millions de paramètres (trois paramètres pour chaque voxel). Enfin, afin de diminuer le bruit des données, un filtre gaussien de 8 mm a été appliqué sur les images. Cette étape de lissage spatial permet de moyenniser l'activité de voxels voisins (Ashburner, J., Barnes, G., Chen, C., Daunizeau, J., Flandin, G., Friston, K., ... & Moran, R, 2008).

B. Analyses des données anatomiques

Suite au prétraitement des données, les analyses ont été basées sur le modèle linéaire général (GLM). Cette technique d'analyse permet de détecter une différence dans le volume des tissus entre les deux groupes. L'analyse génère des cartes statistiques incluant chaque voxel du cerveau qui montre une différence significative. Elle permet également de mettre en évidence d'éventuelles différences entre la matière blanche et la matière grise des différents groupes. Le ratio homme-femme a été pris en compte lors des analyses, afin de contrôler toute variabilité entre les deux groupes.

Des comparaisons inter-groupe à l'aide de test-t ont été effectués afin de déterminer les différences volumétriques des tissus (matière grise) entre les deux groupes. Deux

contrastes inter-groupes ont été utilisés (TSA>NT; NT>TSA). Le premier contraste (TSA>NT) met en évidence les régions ayant un volume en matière grise plus élevé dans le groupe TSA et le second contraste (NT>TSA) met en évidence les régions ayant un volume en matière grise plus élevé dans le groupe NT.

Toutes les analyses ont été effectuées avec un seuil statistique de $p < 0,001$ non corrigé pour les comparaisons multiples et un seuil d'extension de 41 voxels consécutifs.

C. Corrélations entre les cartes statistiques et les performances

Des corrélations de Pearson ont été effectuées entre les cartes statistiques démontrant une différence volumétrique dans les tissus du cerveau entre les deux groupes et les indices Pr dans les conditions de binding actif et passif des participants TSA et NT. Les valeurs bêta, représentant la région d'intérêt où se trouve la différence volumétrique, ont donc été ainsi mises en corrélation avec les indices performances de chaque participant pour les conditions de binding actif et passif. Une correction de Bonferroni a été effectuée afin d'obtenir un α corrigé pour les comparaisons multiples ($\alpha_{\text{critique}} = 0,05/7 = 0,007$).

D. Corrélations entre les cartes statistiques et les données

sociodémographiques

Des analyses exploratoires ont été menées afin d'étudier la relation entre les données sociodémographiques, l'âge et le QI, et les régions d'intérêts. Des corrélations de Pearson ont été effectuées afin d'analyser cette relation. Les valeurs bêta, représentant la région d'intérêt où se trouve la différence volumétrique, ont donc été ainsi mises en corrélation avec l'âge et le QI de chaque participant. Une correction de Bonferroni a été

effectuée afin d'obtenir un α corrigé pour les comparaisons multiples ($\alpha_{critique} = 0,05/7 = 0,007$).

Chapitre 3 – Résultats

1. Résultats comportementaux

A. Binding passif et binding actif

Les effets principaux ont été calculés et les analyses montrent un effet principal significatif du type de binding ($F(1,34) = 8,107$; $p = 0,007$). Cette différence se traduit par une performance globale pour le binding passif supérieure à celle pour le binding actif. L'effet principal de groupe n'est pas significatif ($F(1,34) = 2,642$; $p = 0,113$). Les participants TSA et les participants NT semblent donc avoir des performances similaires à la condition passive tout comme à la condition active. L'interaction condition x groupe n'est pas significative ($F(1,34) = 1,581$; $p = 0,217$).

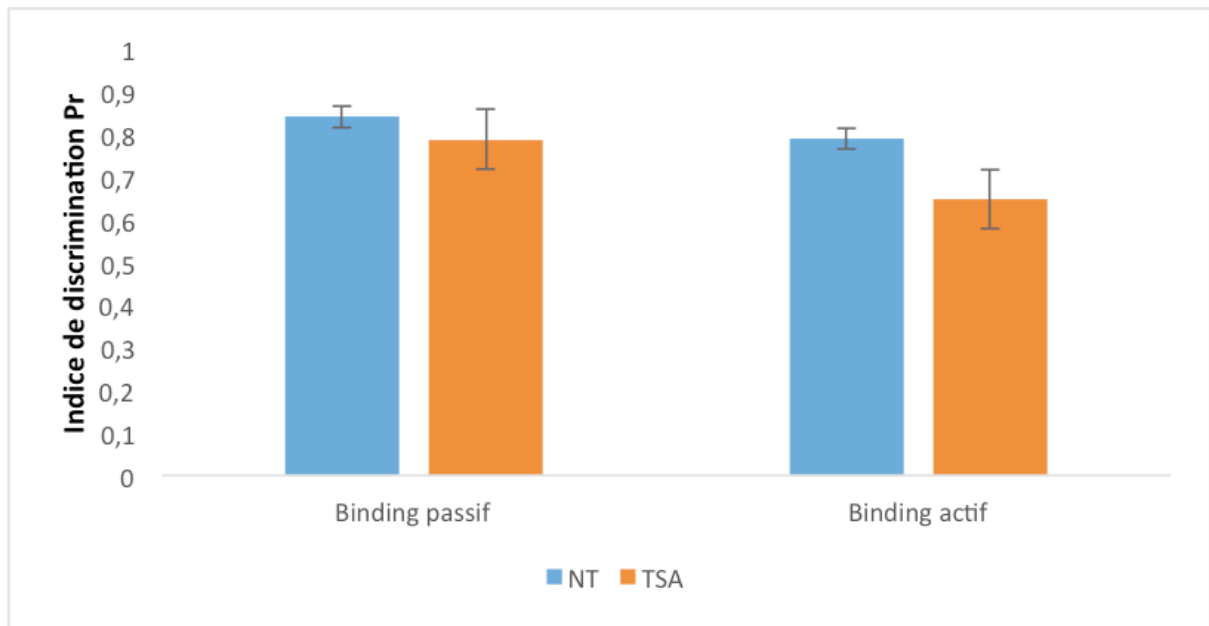


Figure 3: Performances (indice Pr) selon la condition passive et la condition active et selon le groupe (NT-TSA). Les barres d'erreur représentent les erreurs types.

B. Condition séparée

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour la condition séparée ($t(34) = -1,84$; $p = 0,75$).

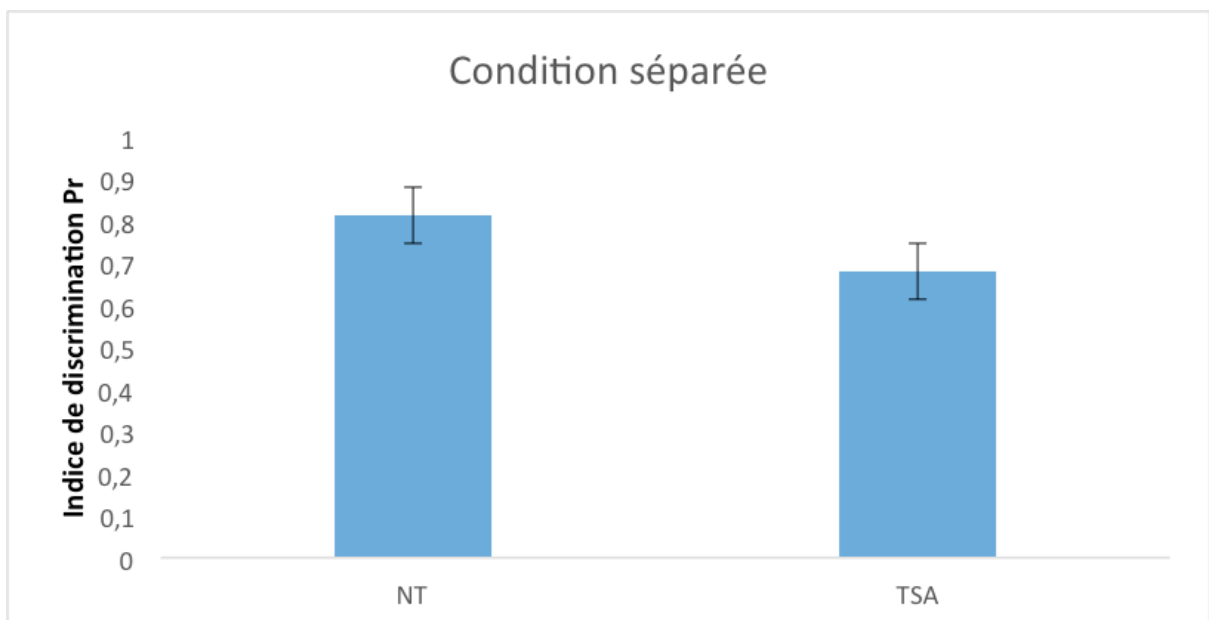


Figure 4: Performances (indice de discrimination Pr) de la condition séparée et selon le groupe (NT-TSA). Les barres d'erreur représentent les erreurs types.

C. Corrélations entre les performances et les données sociodémographiques

Les participants TSA présentent une corrélation négative significative entre l'indice de performance dans la condition de binding actif et l'âge ($r = -0,614$, $p = 0,007$; $\alpha_{critique} = 0,05/4 = 0,0125$). La corrélation entre l'âge et l'indice Pr pour la condition de binding passif n'est pas significative ($p = 0,02$). Chez les participants NT, aucune corrélation n'a été trouvée entre les indices Pr pour les deux conditions et l'âge ($p > 0,0125$). Pour les deux groupes de participants, la corrélation entre le QI et les performances dans la condition de binding actif et passif ($p > 0,0125$).

	Binding passif		Binding actif	
	r	Valeur p	r	Valeur p
Âge	0,068	0,787	-0,187	0,459
QI	0,027	0,917	0,205	0,430

Tableau 2: Corrélations entre l'indice de discrimination Pr et les variables sociodémographiques (âge et QI) chez les participants NT pour la condition de binding passif et actif. r = coefficient de corrélation de Pearson.

	Binding passif		Binding actif	
	r	Valeur p	r	Valeur p
Âge	-0,541	0,02	-0,614	0,007*
QI	0,450	0,061	0,396	0,103

Tableau 3: Corrélations entre l'indice de discrimination Pr et les variables sociodémographiques chez les participants TSA pour la condition de binding passif et actif.

*Résultats significatifs ($p < 0,0125$)

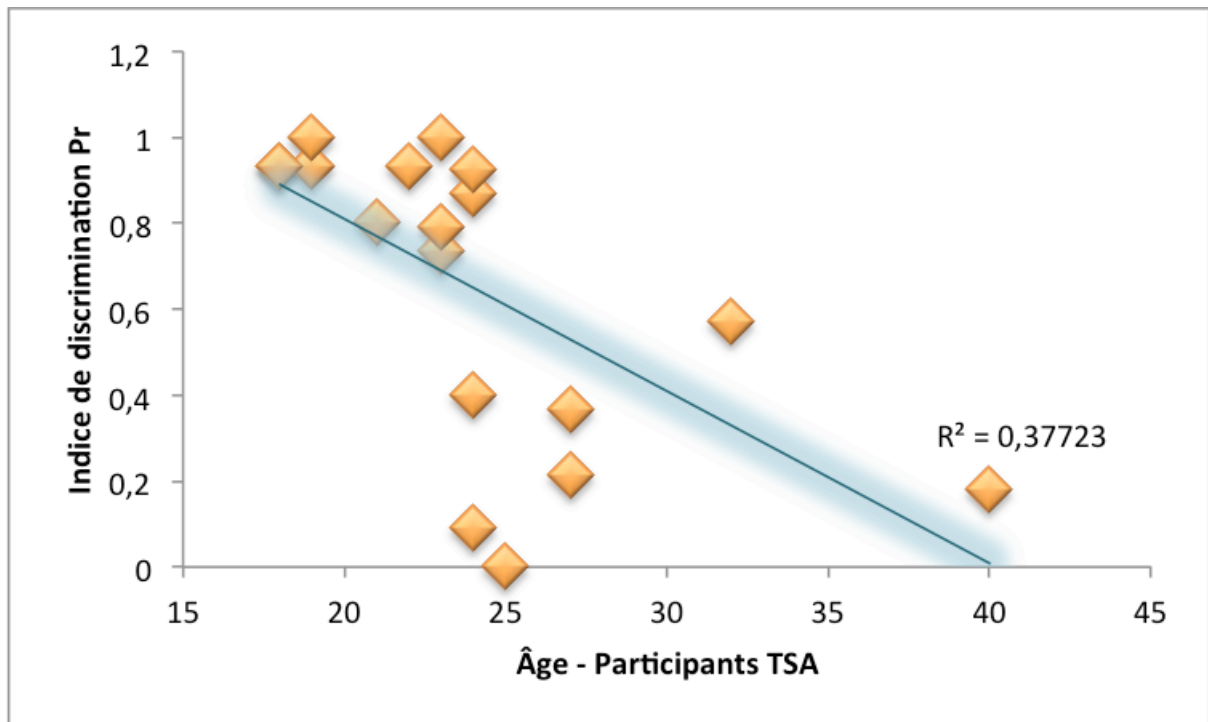


Figure 5: Droite de régression représentant la corrélation significative entre les indices de discrimination Pr pour la condition binding actif et l'âge des participants TSA. R^2 : coefficient de détermination.

2. Résultats en imagerie fonctionnelle

Les résultats présentés pour les analyses d'imagerie fonctionnelle sont les pics d'activations significatifs sous-tendant le binding actif en mémoire de travail. Ceux-ci sont obtenus par la soustraction du binding passif au binding actif [binding actif – binding passif]. Ils sont présentés selon les phases de mémorisation. Les résultats présentés ont tous été contrôlés pour le ratio homme-femme significativement différent.

A. L'encodage

Les analyses inter-groupes n'ont révélé aucune différence d'activation lors de l'encodage des associations entre le groupe TSA et le groupe NT. Les analyses de conjonction n'ont également montré aucune région activée de manière similaire chez les participants NT et les participants TSA.

Chez les participants NT, l'unique région présentant une activation significative pour la phase d'encodage est le gyrus lingual gauche (voir figure... et tableau).

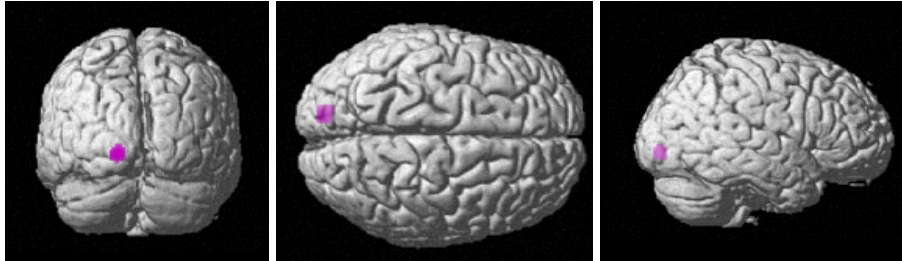


Figure 6: Région activée lors de l'encodage des informations chez les participants NT (contraste: binding actif - binding passif) en vue postérieure, dorsale et latérale.

Les régions présentant une activation significative chez les participants TSA sont le gyrus lingual gauche et le gyrus lingual droit (voir figure... et tableau...).

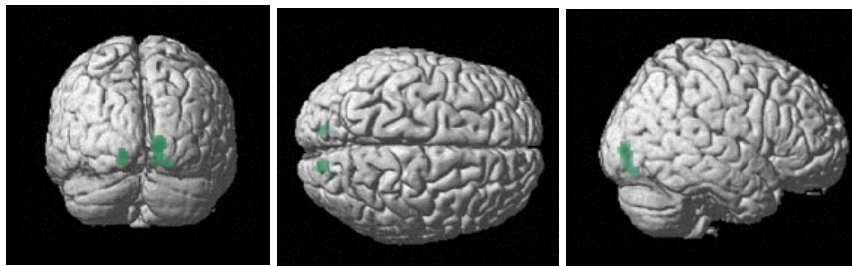


Figure 7: Régions activées lors de l'encodage des informations chez les participants TSA (contraste: binding actif - binding passif) en vue postérieure, dorsale et latérale.

B. Le maintien

Lors du maintien d'informations en MdT, les comparaisons inter-groupes montrent que les participants TSA ont une plus grande activation dans le gyrus post-central pariétal droit et le gyrus frontal pré-central droit (voir figure...). Les participants NT, quant à eux, ont montré une activation plus importante que les participants TSA dans le gyrus frontal inférieur droit (voir figure...et tableau...).

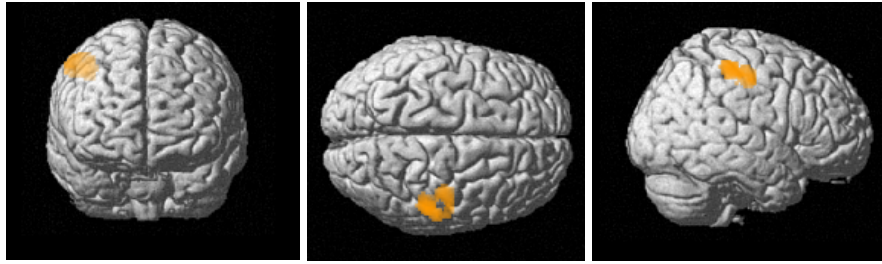


Figure 8: Régions activées de façon plus importante chez les participants TSA lors du maintien des informations (contraste: binding actif - binding passif) en vue antérieure, dorsale et latérale.

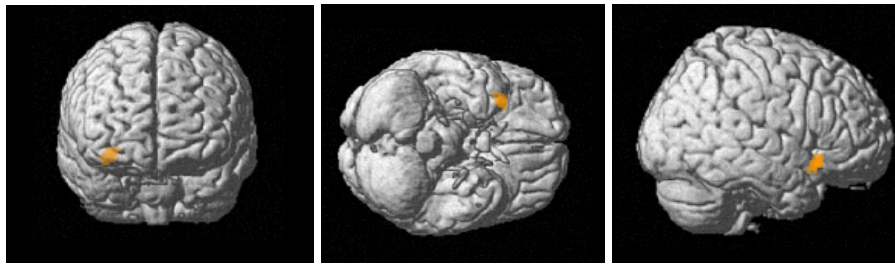


Figure 9: Régions activées de façon plus importante chez les participants NT lors du maintien des informations (contraste: binding actif - binding passif) en vue antérieure, ventrale et latérale.

Les analyses de conjonction montrent des niveaux d'activation comparables chez les participants NT et les participants TSA au niveau du lobule pariétal supérieur droit, du précunéus droit, du lobule pariétal inférieur gauche et du gyrus frontal médian gauche (voir figure...).

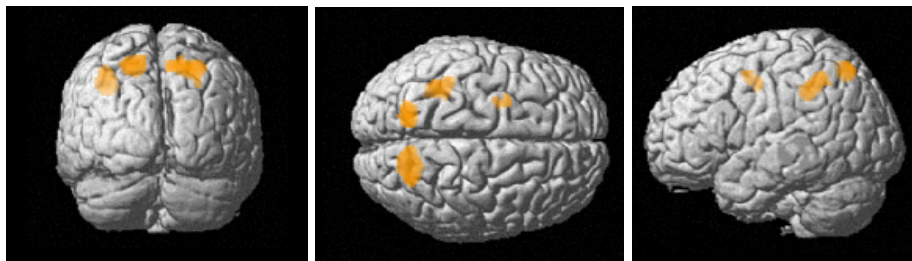


Figure 10: Régions activées de façon similaire lors du maintien des informations chez les participants NT et les participants TSA (contraste: binding actif - binding passif) en vue postérieur, dorsale et latérale.

Ensuite, chez les participants NT, pendant la phase de maintien de l'information, les régions significativement activées sont le thalamus gauche, le précunéus droit, le gyrus frontal médian droit, le lobule pariétal inférieur gauche et le lobule pariétal supérieur droit (voir figure...).

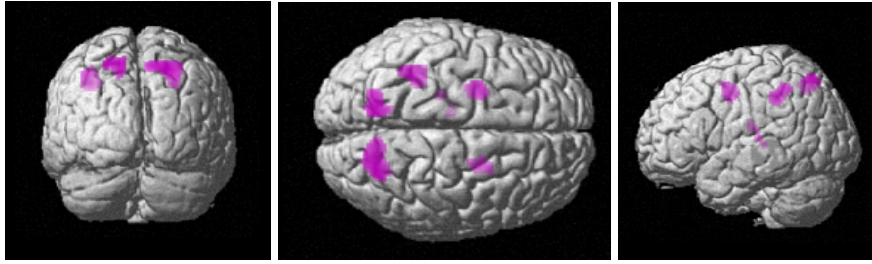


Figure 11: Régions activées lors du maintien des informations chez les participants NT (contraste: binding actif - binding passif) en vue postérieur, dorsale et latérale.

Enfin, les régions présentant une activation significative chez les participants TSA lors du maintien de l'information sont le lobule pariétal inférieur droit, le précunéus droit, le gyrus frontal inférieur droit et le gyrus frontal médian droit. (voir figure... et tableau...).

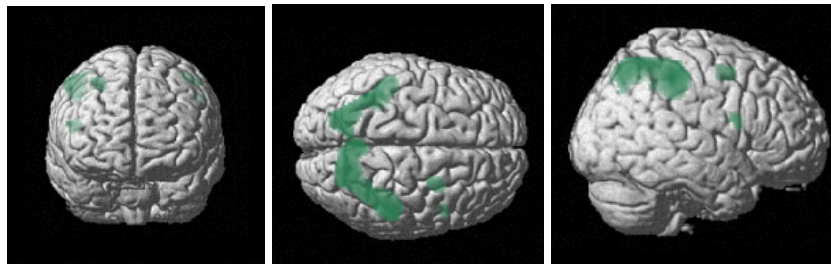


Figure 12: Régions activées lors du maintien des informations chez les participants TSA (contraste: binding actif - binding passif) en vue antérieure, dorsale et latérale.

C. La récupération

Aucune analyse n'a révélé d'activation significative pour la phase de récupération.

TSA>NT Ba-Bp <i>Maintien</i>	Régions cérébrales	Hémisphère	Taille du cluster	Valeur T	Coordonnées MNI
	Gyrus post- central pariétal	Droit	329	4.39	52 -30 52
	Gyrus pré- central frontal	Droit		4.63	42 -18 44
TSA<NT Ba-Bp <i>Maintien</i>	Gyrus frontal inférieur	Droit	52	4.06	34 20 -12

Tableau 4: Tableau représentant les activations plus importantes pour le groupe TSA et pour le groupe NT, pour le maintien des informations (contraste binding contrôlé – binding automatique).

TSA^NT Ba-Bp <i>Maintien</i>	Régions cérébrales	Hémisphère	Taille du cluster	Valeur T	Coordonnées MNI
	Lobule pariétal supérieur	Droit	339	4.76	14 -72 54
	Lobule pariétal supérieur	Droit		4.53	24 -66 50
	Précunéus	Droit		3.65	28 -64 40
	Lobule pariétal inférieur	Gauche	222	4.18	-38 -48 46
	Gyrus frontal médian	Gauche	63	3.65	-24 -6 42

Tableau 5: Tableau présentant les régions communément activées entre les deux groupes (TSA-NT), pour le maintien des informations (contraste binding contrôlé – binding automatique).

NT Ba-Bp <i>Encodage</i>	Régions cérébrales	Hémisphère	Taille du cluster	Valeur T	Coordonnées du pic (MNI)
	Gyrus lingual	Gauche	79	6.57	-12 -88 -4
Ba-Bp <i>Maintien</i>	Thalamus	Gauche	62	7.16	-22 -24 8
	Précunéus	Droit	301	5.85	20 -74 52
	Gyrus frontal médian	Droit	79	5.96	30 8 46
	Lobule pariétal inférieur	Gauche	177	5.13	-34 -38 42
	Lobule supérieur pariétal	Droit	174	4.64	22 -70 56

Tableau 6: Tableau présentant les activations propres au groupe NT pour l’encodage et le maintien des informations (contraste binding contrôlé – binding automatique).

TSA Ba-Bp <i>Encodage</i>	Régions cérébrales	Hémisphère	Taille du cluster	Valeur T	Coordonnées du pic (MNI)
	Gyrus Lingual	Droit	178	5.11	14 -86 -2
	Gyrus Lingual	Gauche	43	4.69	-12 -86 -8
Ba-Bp <i>Maintien</i>	Lobule pariétal inférieur	Droit	3156	7.61	50 -36 46
	Précunéus	Droit		7.22	16 -62 58
	Frontal inférieur	Droit	54	5.40	48 10 18
	Gyrus frontal médian	Droit	81	4.81	32 6 52

Tableau 7: Tableau présentant les activations propres au groupe TSA pour l’encodage et le maintien des informations (contraste binding contrôlé – binding automatique).

D. Corrélations entre les régions activées et les performances en binding actif

I. ENCODAGE

Aucune corrélation entre les performances des participants des deux groupes et les régions activées durant la phase d'encodage n'a été retrouvée.

II. MAINTIEN

Aucune corrélation entre les performances des participants des deux groupes et les régions activées durant la phase de maintien n'a été retrouvée.

3. Résultats en imagerie anatomique

Les résultats permettent de mettre en évidence les régions de matière grise plus volumineuses dans un groupe plutôt qu'un autre. Premièrement les différences inter-groupes en volume de matière grise seront présentées. Ensuite, les corrélations entre les régions présentant une différence significative entre les deux groupes (autiste - neurotypique) seront présentées.

A. Différence de volume de matière grise entre les TSA et les NT

Comparativement aux participants NT, les participants TSA présentent une augmentation du volume de la matière grise du précunéus (région limbique) gauche, du gyrus temporal supérieur droit, du gyrus occipital médian gauche, du gyrus frontal inférieur droit, du gyrus cingulaire gauche, du lobule pariétal inférieur gauche et du gyrus frontal inférieur gauche (voir tableau...).

Aucune augmentation du volume de la matière grise chez les participants NT comparativement aux participants TSA n'a été détectée.

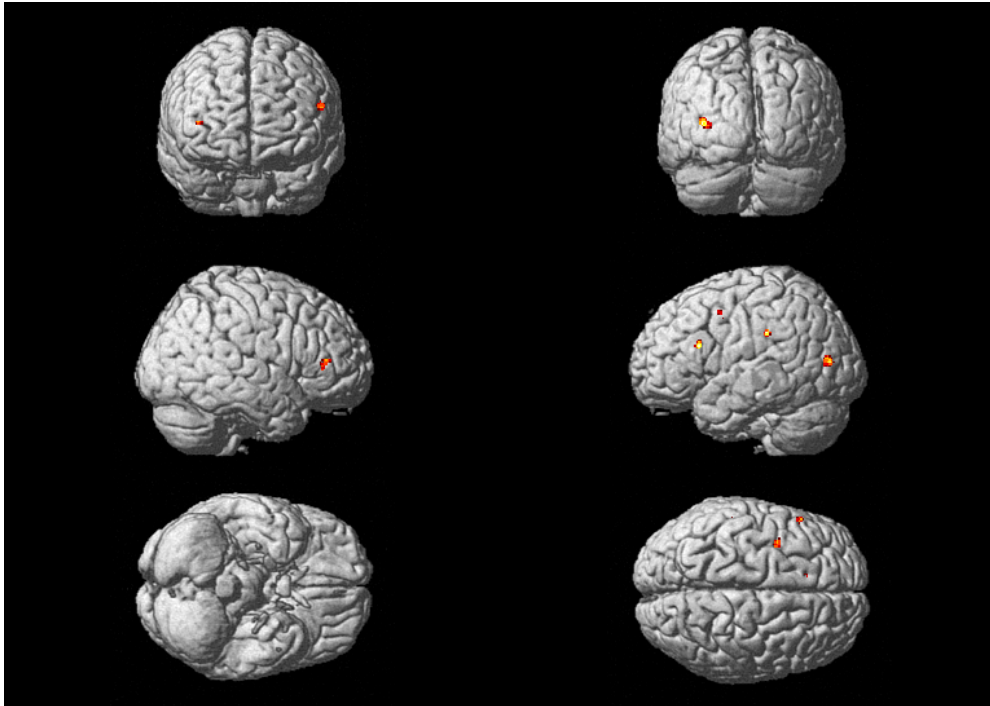


Figure 13: Voxels montrant une augmentation de volume de matière grise chez les participants TSA comparativement aux participants NT. Six vues différentes; antérieure, postérieure, latérale droit, latérale gauche, ventrale et dorsale.

TSA>NT	Régions cérébrales	Hémisphère	Taille du cluster	Valeur T	Coordonnées MNI
	Precuneus - region limbique	Gauche	212	4.81	-14 -51 12
	Gyrus temporal supérieur	Droit	46	4.51	39 -39 18
	Gyrus occipital median	Gauche	102	4.64	-35 -78 9
	Gyrus frontal inférieur	Droit		3.80	41 39 10
	Gyrus cingulate	Gauche	57	4.30	-11 24 40
	Lobule pariétal inférieur	Gauche	41	3.99	-53 -31 31
	Gyrus frontal inférieur	Gauche	51	3.96	-53 20 22

Tableau 8: Tableau présentant les régions plus importantes en volume de matière grise chez les participants TSA comparativement aux participants NT.

B. Corrélations entre les cartes statistiques et les indices de performance

Il n'y a aucune corrélation significative entre les différents volumes de matières grises des participants TSA et des participants NT et les indices de performances pour les conditions de binding passif et actif de chaque groupe.

NT	Régions cérébrales	Binding passif		Binding actif	
		r	Valeur p	r	Valeur p
	Precuneus - region limbique	-0,398	0,113	-0,305	0,234
	Gyrus temporal supérieur	-0,493	0,044	-0,280	0,277
	Gyrus occipital median	0,077	0,769	0,118	0,651
	Gyrus frontal inférieur	-0,440	0,077	-0,398	0,113
	Gyrus cingulate	-0,137	0,6	0,161	0,537
	Lobule pariétal inférieur	-0,075	0,776	0,149	0,568
	Gyrus frontal inférieur	0,180	0,489	-0,090	0,733

Tableau 9: Tableau présentant les résultats des corrélations entre les régions plus importantes en volume de matière grise avec les performances des participants NT. r= coefficient de corrélation de Pearson.

TSA	Régions cérébrales	Binding passif		Binding actif	
		r	Valeur p	r	Valeur p
	Precuneus - region limbique	0,260	0,313	0,138	0,597
	Gyrus temporal superieur	0,029	0,914	0,088	0,736
	Gyrus occipital median	-0,002	0,995	0,420	0,093
	Gyrus frontal inferieur	0,287	0,264	0,105	0,688
	Gyrus cingulate	0,441	0,076	0,477	0,053
	Lobule parietal inferieur	0,203	0,433	0,165	0,526
	Gyrus frontal inferieur	0,250	0,333	0,392	0,120

Tableau 10: Tableau présentant les résultats des corrélations entre les régions plus importantes en volume de matière grise avec les performances des participants TSA. r = coefficient de corrélation de Pearson.

C. Corrélations entre les cartes statistiques et les données

sociodémographiques

Les analyses exploratoires n’ont montrées aucune corrélation significative entre les différents volumes de matières grises des participants TSA et des participants NT et l’âge et le QI.

Chapitre 4 – Discussion

L’objectif principal de cette étude de comparer les deux formes de binding, le binding passif et le binding actif, dans l’autisme, au niveau comportemental et au niveau cérébrale. Les deux formes de binding coexistent et impliquent différents substrats neuronaux. La première est une forme automatique et se fait à l’insu de l’individu, et le second requiert une effort conscient de la part de l’individu afin de créer un lien entre

différentes informations. Ainsi l'objectif de l'étude, au niveau comportemental, était de décrire les performances liées au binding actif en mémoire de travail dans le trouble du spectre de l'autisme par rapport aux performances liées au binding passif. L'étude a été menée à l'aide d'une tâche de mémoire associative permettant d'évaluer les deux formes de binding, dans une machine IRM. Au niveau comportemental, l'hypothèse stipulait que les participants TSA auraient une performance inférieure au binding passif et au binding actif comparativement aux participants NT, et un déficit plus spécifique dans le binding actif.

Les résultats comportementaux suggèrent que les participants TSA n'ont pas de difficulté particulière dans les tâches de binding passif et de binding actif. Par ailleurs, une différence de performance est observée, pour les deux groupes, entre le binding passif et le binding actif. En effet, les participants NT et les participants TSA ont des performances plus élevées au binding passif comparativement au binding actif. Les analyses exploratoires des performances dans les deux formes de binding en fonction de l'âge suggèrent que l'âge serait associé négativement au binding actif et non au binding passif chez les participants TSA. Il n'y a pas d'effet de l'âge chez les participants NT. Aucune association n'a été mise en évidence entre le QI des participants NT et TSA et leurs performances dans les deux formes de binding.

Au niveau de l'activité neuronale, le but de l'étude était d'analyser les substrats neuronaux sous-tendant le binding actif par rapport au binding passif chez les participants TSA comparativement aux participants NT. Seuls les substrats neuronaux sous-tendant le binding actif sont donc présentés dans ce mémoire, puisque l'intérêt principal de celui-ci était l'association intentionnelle d'informations. L'hypothèse stipulait ainsi que l'activation

des régions préfrontales et hippocampiques serait plus faible lors de la tâche de binding actif chez les participants autistes comparativement aux participants NT. Aucune activation plus faible n'a été relevée dans les régions préfrontales et hippocampiques pour les participants TSA lors de la condition de binding actif, ce qui infirme l'hypothèse avancée. En revanche, lors de la phase de maintien en MdT, les participants TSA ont présenté une activation plus faible comparativement aux participants NT dans le lobe frontal, plus particulièrement au niveau du gyrus frontal inférieur droit. De plus, lors de cette même phase, les participants TSA présentent une activation plus importante dans la région pariétal ainsi que dans la région frontale par rapport aux participants NT, au niveau du gyrus post-central pariétal droit et du gyrus frontal précentral droit. Aucune différence d'activation entre les deux groupes n'a été relevée lors de la phase d'encodage et de récupération en MdT.

Au niveau neuroanatomique, le but de l'étude était d'étudier les différences de volume de matière grise dans les régions liées au binding actif. L'hypothèse était donc que le volume de matière grise du CPF et du lobe pariétal droit serait plus important chez les individus TSA comparativement aux individus NT, ainsi qu'un volume en matière grise diminuée au niveau du lobe pariétal gauche. Les différences anatomiques seraient également corrélées aux performances de binding actif. L'hypothèse n'a pas été vérifiée par les résultats. Toutefois, des différences de volume de matière grise ont été relevées. En effet, un volume de matière grise plus important chez les participants TSA a été retrouvé dans la région limbique, temporale, occipitale, frontale, cingulaire et pariétale. Les différences se trouvaient plus particulièrement au niveau du précunéus gauche (région limbique), du gyrus temporal supérieur droit, du gyrus occipital médian gauche, du gyrus frontal inférieur droit et gauche, du gyrus cingulaire gauche et du lobule pariétal inférieur

gauche. Enfin, les corrélations effectuées entre les performances des participants et les régions plus importantes en volume n'ont montré aucune association significative, ce qui infirme également l'hypothèse avancée.

1. Absence de déficit en binding dans l'autisme

Les résultats comportementaux ne sont pas en accord avec l'hypothèse avancée qui stipulait que les participants autistes auraient un niveau inférieur dans les deux formes de binding, avec une atteinte spécifique du binding actif. Les analyses montrent que les sujets TSA auraient un niveau de performance similaire à celui des sujets NT. Ces résultats suggèrent que le binding passif et le binding actif en MdT seraient préservés dans l'autisme. Les différentes composantes du modèle de Baddeley seraient donc intactes également.

Toutefois, l'aspect préservé des deux formes de binding ne fait pas l'unanimité dans la littérature. En effet, des études ont rapportées une performance diminuée dans des tâches de binding passif chez les personnes TSA (Bowler, D. M., & al., 2014; Ring, M., & al., 2016), ainsi que des difficultés lors de tâches en MdT demandant une organisation intentionnelle de l'information (Bowler, D. M., & al., 2009; Maister, L., 2013). Des difficultés ont également été mises en évidence lors de tâches plus complexes demandant un contrôle cognitif en MdT plus important de la part des individus TSA (Williams & al., 2005; Steele, S. D., & al., 2007; Solomon, M., & al., 2008; Solomon, M., & al., 2009; Barendse, E. M., & al., 2013; Lever, A. G., Werkle-Bergner, M., Brandmaier, A. M., Ridderinkhof, K. R., & Geurts, H. M., 2015). Ces résultats suggèrent une atteinte spécifique du binding actif, processus complexe en MdT, dans l'autisme, ce qui n'a pas été

retrouvée dans la présente étude. Plusieurs explications à ces résultats peuvent être avancées.

Premièrement, les déficits en mémoire semblent être plus présents dans les tâches de rappel libre (Bowler, D. M., Matthews, N. J., & Gardiner, J. M., 1997; Bowler, D. M., Gardiner, J. M., Grice, S., & Saavalainen, P., 2000a; Semino, S., Ring, M., Bowler, D. M., & Gaigg, S. B., 2018) comparativement aux tâches de reconnaissance où les participants TSA semblent meilleurs (Bowler, D. M., & al., 2000a; Bowler, D. M., Gardiner, J. M., & Grice, S. J., 2000b; Semino, S., & al., 2018). En effet, les tâches de rappel libre requièrent la récupération, sans aide (indices), d'un matériel étudié au préalable (Altgassen, M., Koban, N., & Kliegel, M., 2012; Semino, S., & al., 2018), ce qui rend la tâche plus difficile. Les individus TSA semblent avoir plus de difficultés lorsque les items à se remémorer font partie de la même catégorie (Gaigg, S. B., Gardiner, J. M., & Bowler, D. M., 2008; Bowler, D. M., Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M., 2010) ou que la tâche est plus complexe, et demande par exemple de se rappeler les items dans un certain ordre (Bowler, D. M., Gardiner, J. M., & Berthollier, N., 2004; Gaigg, S. B., Bowler, D. M., & Gardiner, J. M., 2014). Lorsque la mémoire pour des événements plus complexes est impliquées (Maras, K. L., & Bowler, D. M., 2012), le rappel libre semble être moins efficace chez les participants TSA et ceux-ci rapportent moins de détails contextuels que les individus NT. Cela pourrait provenir de difficultés à organiser l'information lors de l'encodage ou lors de la récupération de l'information (Semino, S., & al., 2018). La reconnaissance et le rappel à l'aide d'indices lors de tâche de mémoire semblent poser moins de difficultés aux personnes autistes (Bowler, D. M., & al., 2000a; Bowler, D. M., Gardiner, J. M., & Grice, S. J., 2000b; Semino, S., & al., 2018). En effet, la capacité à discriminer des items appris d'items nouveaux semble généralement préservée (Ring, M., Gaigg, S. B., & Bowler, D.

M., 2015). Cependant certaines études montrent que lorsque la tâche devient plus complexes, les individus TSA montreraient plus de difficultés (Bowler, D. M., & al., 2000a; Gaigg, S. B., Bowler, D. M., Ecker, C., Calvo-Merino, B., & Murphy, D. G., 2015; Semino, S., & al., 2018). La tâche utilisé dans la présente étude utilise la reconnaissance afin d'évaluer la mémorisation. Cela pourrait expliquer les résultats similaires obtenus par les deux groupes.

Deuxièmement, comme expliqué dans l'introduction, les performances en MdT des sujets autistes varient fortement en fonction de la charge mnésique demandée par la tâche. La capacité de la MdT, étant le nombre maximal d'items pouvant être maintenus simultanément, a été évaluée dans des tâches de MdT dans l'autisme. Les études ont montrés que les participants TSA ne présentaient pas de déficit spécifique lorsque le nombre d'items à retenir ne dépassait pas six ou huit (Ozonoff, S., & Strayer, D. L., 2001; Landa, R. J., & Goldberg, M. C., 2005; Steele, S. D., & al., 2007). Dans l'étude de Ozonoff et Strayer (2001), les participants devaient mémoriser jusqu'à cinq items, et aucune différence de performance n'a été relevée entre les participants TSA et les participants NT. Ensuite, dans l'étude de Landa et Goldberg (2005), les chercheurs ont relevé une différence seulement lorsque le nombre de stimuli dépassait un certain seuil (six à huit items). Ces études laissent supposer que la tâche utilisée dans la présente étude ne comportait pas assez de stimuli à mémoriser afin de déceler des difficultés dans le groupe de participants TSA. Trois associations à mémoriser ne semblent pas poser de difficulté spécifique aux participants de cette étude. En effet, dans les études ayant relevé des difficultés en MdT chez les sujets autistes, le nombre d'items à mémoriser était généralement plus élevé (Bowler, D. M., & al. 2014).

Par exemple, dans l'étude de Bowler et ses collègues (2014), les participants devaient mémoriser des associations entre des objets et des couleurs ainsi que des objets et des localisations. Les participants TSA ont montré une performance significativement plus faible que les participants NT. En effet, le nombre de stimuli à mémoriser était de plus de vingt (Bowler, D. M., & al. 2014). Dans l'étude de Ring et al. (2016), les chercheurs ont relevé des difficultés spécifiques lorsque les participants TSA devaient mémoriser trois associations en MdT en comparaison aux participants NT. Dans cette étude les participants étaient des adultes âgés de 40 ans et plus (Ring, M., & al., 2016), ce qui dépasse la limite d'âge fixée par les critères d'inclusion de la présente étude. Dans plusieurs autres études en MdT ou en binding, des difficultés ont été mises en évidence chez des personnes plus âgées (Mattay, V. S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A. R., Berman, K. F., Das, S., ... & Weinberger, D. R., 2006; Kessels, R. P., Hobbel, D., & Postma, A., 2007; Chen, T., & Naveh-Benjamin, M., 2012; Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U., & Bäckman, L., 2012; Lever, A. G., & al., 2015). Dans l'étude de Chen et Naveh-Benjamin (2012) et de Kessels et al. (2007) par exemple, un déficit associatif en MdT chez les personnes âgées a été mis en évidence. Les résultats de l'étude Ring et al. (2016) pourraient donc être liés à l'âge de l'échantillon étudié et non au nombre de stimuli étudiés.

Troisièmement, les participants TSA de cette étude présentent un niveau intellectuel dans la normale, puisque la moyenne de QI est de 103,22. Plusieurs études ont montré un lien entre l'intelligence fluide et la MdT (Conway, A. R., & al., 2002; Ackerman, P. L., & al., 2005), et plus particulièrement une corrélation positive entre ces deux entités (Ackerman, P. L., & al., 2005). Ceci prédirait de meilleures performances en MdT lorsque le QI est plus élevé. Dans l'étude Mohn et al. (2014), une association entre la MdT et le QI a été mise en évidence à l'aide d'évaluations cognitives de plus de 250

participants NT. En effet, la MdT était liée de façon plus importante à l'intelligence fluide que l'apprentissage verbal et spatial et la vitesse de traitement de l'information. Ces résultats suggèrent que l'association plus importante entre le QI et la MdT est due à la plus grande complexité que demande cette fonction cognitive (Ackerman, P., L., & al., 2005; Mohn, C., Sundet, K., & Rund, B. R., 2014). Ces résultats avaient également été rapportés par Fry et Hale dans leur étude sur la vitesse de traitement de l'information, la MdT et l'intelligence fluide chez les enfants, en 2000. De plus, dans la méta-analyses de Ackerman et ses collègues (2005), les auteurs ont étudié cette association en analysant les différences entre la mémoire à court terme, espace de stockage passif, et la MdT, où l'information est stockée et manipulée. Les participants de cette étude ont un QI dans la normale, et celui-ci semble plus corrélé à la MdT comparativement à la mémoire à court terme (Ackerman, P., L., & al., 2005). L'échantillon de cette présente étude est constituée de participants ayant un QI dans la normale, ce qui pourrait influencer les performances aux tâches de MdT. En effet, si les participants présentaient un QI inférieure à la normale, une différence de performance aurait possiblement pu être mise en évidence.

Finalement, une autre explication, très peu étudiée dans le domaine de la MdT dans l'autisme, serait l'utilisation de stratégies de compensation. Par exemple, dans les structures cliniques ou dans les laboratoires, environnements très structurés (Barendse, E. M., & al., 2013), les participants autistes ne montreraient pas de difficultés spécifiques dans certaines tâches impliquant différentes fonctions cognitives comme par exemple la théorie de l'esprit, le faible cohérence centrale ou encore certaines fonctions exécutives (Salter, G., Seigal, A., Claxton, M., Lawrence, K., & Skuse, D., 2008; Rump, K. M., Giovannelli, J. L., Minshew, N. J., & Strauss, M. S., 2009). Cependant, ces stratégies compensatoires ne fonctionneraient pas dans toutes situations, et dans certaines situations

complexes, comme dans les interactions sociales, les individus TSA ne pourraient pas les utiliser (Barendse, E. M., & al., 2013). D'autres études ont évalué l'effet que pouvait avoir un environnement structuré sur les performances à des tâches cognitives de participants TSA. Altgassen, Koban et Kliegel (2012) ont évalué un autre aspect de la mémoire nécessaire au quotidien, la mémoire prospective. La mémoire prospective (MP) est définie comme la volonté retardée d'un individu à exécuter ses intentions à un certain moment dans le temps (par exemple aller à un rendez-vous à 2 heures de l'après-midi) ou à un événement désigné (par exemple se rappeler d'acheter du lait en rentrant chez soi) (Einstein, G. O., & McDaniel, M. A., 1996; Kliegel, M., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O., 2008). La MP est nécessaire quotidiennement dans les interactions sociales, ainsi que dans l'organisation de la routine (Einstein, G. O., & McDaniel, M. A., 2005), tout comme la MdT. Les auteurs ont donc utilisé un paradigme leur permettant d'évaluer les sujets autistes dans un environnement non structuré, se rapprochant d'un environnement du quotidien. La tâche du petit déjeuner Dresden consistait à ce que les participants fassent le petit déjeuner en suivant certaines règles et restrictions et en essayant d'atteindre des buts fixés au préalable. Les résultats rapportent que les participants TSA ont moins bien performé que les participants NT à la tâche dans un environnement non structuré. Les auteurs suggèrent que cela pourrait être dû à un manque de compensation dans un environnement familial. Les individus TSA seraient moins conscients de ces déficits en mémoire et ne feraient ainsi pas d'efforts spécifiques afin de les compenser (Altgassen, M., Koban, N., & Kliegel, M., 2012). L'environnement de la tâche est inspiré d'un environnement du quotidien mais ne correspond pas parfaitement à la réalité. Les auteurs invitent donc à être prudent quant aux conclusions que l'on peut tirer de cette étude (Altgassen, M., Koban, N., & Kliegel, M., 2012). Les tâches accomplies dans des laboratoires, ou dans un environnement très structuré, diffèrent fortement des tâches que

l'on peut accomplir dans la vie de tous les jours. En effet, celles-ci sont plus complexes, moins ouvertes à un imprévu et moins structurées (Altgassen, M., Koban, N., & Kliegel, M., 2012). La présente étude étant menée dans un environnement structuré, dans une machine IRM, pourrait mené les individus autistes a utilisé ces stratégies compensatoires. Ceci pourrait les amener à finalement performer de façon similaire aux participants NT. Toutefois, cette hypothèse reste très peu étudiée dans la littérature et nécessite d'être étayée par de nouvelles études, sur la MdT et les différentes fonctions exécutives.

Pour conclure, les résultats dans la littérature rapportent des performances cognitives très hétérogènes dans la population TSA, avec une variation interindividuelle importante. Selon la théorie du dysfonctionnement exécutif, les aspects caractéristiques sociaux et non-sociaux seraient dus à un déficit au niveau des fonctions exécutives (Hughes, C., & al., 1994; Pennington, B. F., & Ozonoff, S., 1996; Valeri, G., & Speranza, M., 2009). Cependant, les résultats de ce mémoire ne suggèrent pas de déficit en MdT, une des principales FE. Les explications apportées quant à l'absence de différence entre les participants NT et les participants TSA sont également rapportées par d'autres études portant sur les différentes FE (Valeri, G., & Speranza, M., 2009). En effet, l'absence de déficit pour le processus de binding en MdT observée dans cette étude pourraient être dûe à différents facteurs comme le choix de la tâche (rappel libre ou reconnaissance), la charge mnésique imposée par tâche, le niveau intellectuel des participants ainsi que certaines stratégies compensatoires pouvant être mises en place par les participants.

2. Association entre le binding actif et l'âge

Les analyses exploratoires montrent une association entre l'âge et les performances en binding actif chez les participants autistes. Cet effet n'est pas retrouvé chez les participants NT. Les résultats suggèrent que les participants TSA plus âgés auraient plus de difficulté dans la tâche de binding actif comparativement aux participants TSA plus jeunes.

Le vieillissement cognitif des individus NT se caractérise par un déclin de performances dans certains domaines de la cognition, comme la mémoire, le raisonnement conceptuel, ou encore la vitesse de traitement de l'information (Harada, C. N., Love, M. C. N., & Triebel, K. L., 2013; Taconnat, L., & Lemaire, P., 2014). Les performances en MdT ont tendance à s'améliorer tout au long de l'enfance et de l'adolescence, et, tout comme le décrit le vieillissement cognitif, un déclin de performance a été mis en évidence à partir de l'âge adulte (Nyberg, L., & al., 2012; Lever, A. G., & al., 2015). Le développement de la MdT dans l'autisme semble suivre un pattern différent que le développement observé chez les individus sains. Durant l'enfance, les performances s'améliorent, seulement, le développement se prolonge de l'adolescence au début de l'âge adulte. De plus, les habiletés en MdT des individus TSA restent inférieures à celles des individus NT durant le développement. La maturité de la MdT est donc atteinte plus tard pour les individus autistes, aux environs de 25 ans, contrairement aux NT qui arriveraient à maturité à 19 ans (Luna, B., Doll, S. K., Hegedus, S. J., Minshew, N. J., & Sweeney, J. A., 2007; O'Hearn, K., Asato, M., Ordaz, S., & Luna, B., 2008; Lever, A. G., & al., 2015). Le développement tardif de la MdT, et des fonctions exécutives, dans l'autisme pourrait mener à une utilisation moins sophistiquée et moins flexible lors de tâches évaluant les performances de ces processus (O'Hearn, K., & al., 2008). Une étude de Ring et al. (2016) a montré un déficit de MdT chez les participants TSA âgés (moyenne d'âge de 43 ans) lorsque ceux-ci

devaient mémoriser trois associations d'items (Ring, M., & al., 2016), ce qui contraste avec les résultats de notre étude. Seulement, les participants de cette étude sont âgés en moyenne de 24,6 (écart type de 5,3).

Par ailleurs, peu d'études se sont intéressées au développement des fonctions exécutives, telle que la MdT, pendant l'âge adulte dans l'autisme. Dans l'étude de Lever et ses collègues (2015), ceux-ci ont analysé les performances en MdT chez des participants âgés de 19 à 79 ans. La tâche *n-back* utilisée par Lever et son équipe consiste à la mémorisation d'un item présenté à l'écran, et le *n* représente le nombre de stimuli présenté avant que le rappel soit fait. L'étude a utilisé trois niveaux différents de la tâche, une contrôle servant de *baseline*, *0-back*, où les participants devaient juste dire "oui" lorsqu'une voiture apparaissait à l'écran. Une *1-back*, lorsque l'image montrée était la même que la précédente présentée à l'écran. Et une *2-back* où les participants devaient dire "oui" si l'image montrée correspondait à celle présentée deux essais auparavant. Les résultats n'ont pas montré de déclin de performances en MdT chez les participants TSA comme celui retrouvé chez les sujets sains. En effet, les performances des sujets TSA ne semblaient pas diminuer au cours de l'âge adulte, contrairement à celles des participants NT. Les deux groupes de participants ont cependant des performances inférieures lorsque le nombre d'essai augmentait entre le stimulus à mémoriser et la cible (*0-back* > *1-back* > *2-back*), montrant un impact de l'augmentation de la charge cognitive. De plus, les participants TSA ne montraient pas de difficulté spécifique en MdT à tout âge malgré un temps de réponse plus élevé (Lever, A. G., & al., 2015). Les auteurs suggèrent que malgré la nécessité de mémoriser et de manipuler l'information dans la condition *2-back*, une augmentation du *n* pourrait être nécessaire pour voir des performances inférieures chez les participants TSA (Lever, A. G., & al., 2015). En effet, des études ont décrit des

performances inférieures chez les participants TSA lorsque la tâche demandait un effort cognitif plus important (Williams & al., 2005; Steele, S. D., & al., 2007; Solomon, M., & al., 2008; Solomon, M., & al., 2009; Barendse, E. M., & al., 2013; Lever, A. G., Werkle-Bergner, M., Brandmaier, A. M., Ridderinkhof, K. R., & Geurts, H. M., 2015) ou lorsque le nombre de stimuli à retenir dépassait un certain seuil (6 à 8 items) (Ozonoff, S., & Strayer, D. L., 2001; Landa, R. J., & Goldberg, M. C., 2005; Steele, S. D., & al., 2007). Ensuite, la tâche demandait une reconnaissance d'objet facile à nommer, ce qui impliquerait la MdT verbale lors de la tâche, pour laquelle les études ont montré des performances préservées chez les sujets autistes (Williams & al., 2005; Steele, S. D., & al., 2007; Lever, A. G., & al., 2015).

La corrélation significative entre l'âge et les performances des participants TSA dans la condition de binding actif retrouvée dans cette étude, pourrait amener à spéculer la chose suivante: lors d'une tâche demandant un effort cognitif plus important (condition de binding actif), les personnes TSA étant plus âgées montreraient plus de difficulté que les personnes plus jeunes. Cependant, les résultats de cette étude ne permettent pas de mettre en évidence une différence de performances entre les sujets sains et les autistes, tout comme Lever et ses collègues (2015). De plus, notre étude a une limite d'âge fixée à 40 ans ce qui ne permet pas de généraliser les résultats à la population autiste plus âgée. Finalement, les études sur le vieillissement cognitif dans l'autisme sont très peu nombreuses, et l'étude de Lever ne confirme pas les résultats trouvés dans la présente étude. La corrélation retrouvée dans cette étude pourrait donc être un résultat fortuit, plutôt qu'une réelle différence de performance selon l'âge des participants TSA. Plus d'études longitudinales doivent être menées afin d'étudier le vieillissement cognitif dans l'autisme

et son impact sur la MdT. En effet, les résultats des différentes études ne permettent pas de tirer des conclusions quant au développement de la MdT des sujets autistes.

3. Corrélats neuronaux sous-tendant le maintien en MdT pour le processus de binding dans l'autisme

A. Différences entre les groupes

Les résultats pour les comparaisons inter-groupes, au niveau du binding actif, montrent que les participants TSA présentent un niveau d'activation plus élevée dans le gyrus postcentral droit et le gyrus précentral droit, ainsi qu'un niveau d'activation plus faible du gyrus frontal inférieur droit. L'hypothèse au niveau cérébral prédisait une différence de niveau d'activation de l'hippocampe entre les deux groupes. Les résultats montrent que les deux groupes ne présentent pas de différence au niveau de l'activation de la région hippocampique. Ces résultats sont surprenant puisque un niveau d'activation plus faible de la région hippocampique ainsi que des déficits en binding avaient déjà été rapportés dans la littérature (Bowler, D. M., & al., 2008; Gaigg, S. B., & al., 2015). Cependant, la littérature concernant le binding, et plus particulièrement le binding actif, dans le TSA reste limitée voire inexistante, à notre connaissance. Il n'est donc pas étonnant de retrouver des résultats contradictoires.

Le gyrus frontal inférieur présente une hypoactivation chez les participants TSA lors du maintien de l'information en MdT, pour la condition de binding actif. Le gyrus frontal inférieur est un élément constitutif du système neuronal de la MdT (Rottschy, C., & al., 2012). Il joue un rôle dans la manipulation (Mitchell, K. J., & al., 2000; Wager, T. D., & Smith, E. E., 2003) et le maintien d'informations en MdT (Mitchell, K. J., & al., 2000;

Wager, T. D., & Smith, E. E., 2003; Rottschy, C., & al., 2012). Il est également lié à la charge mnésique des tâches en MdT ainsi que dans les tâches où il est nécessaire de mémoriser l'identité du stimulus (Rottschy, C., & al., 2012). L'hypothèse stipulée dans l'introduction prédisait une hypoactivation des régions préfrontales reflétant ainsi le déficit en binding actif également prédit. Cependant, les résultats comportementaux ne montrent pas de différence significative de performance au binding actif entre les deux groupes. L'hypoactivation cérébrale de cette région pourrait ne pas refléter un déficit mais plutôt une stratégie compensatoire ou une réorganisation cérébrale compensatoire. Ainsi, les participants TSA auraient un niveau équivalent de performance aux tâches de binding actif que les participants NT car ils utilisent d'autres régions cérébrales afin d'accomplir ces tâches.

Ensuite, une hyperactivation du gyrus précentral et du gyrus postcentral est observée chez les participants TSA. Le gyrus précentral joue un rôle important dans le traitement de l'information dans la MdT (Cohen, J. D., Perlstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J., & Smith, E. E., 1997), et plus spécifiquement dans la MdT spatiale (Owen, A. M., Stern, C. E., Look, R. B., Tracey, I., Rosen, B. R., & Petrides, M., 1998) et la MdT verbale (Awh, E., Jonides, J., Smith, E. E., Schumacher, E. H., Koeppe, R. A., & Katz, S., 1996; Crosson, B., Rao, S. M., Woodley, S. J., Rosen, A. C., Bobholz, J. A., Mayer, A., ... & Cox, R. W., 1999), ainsi que dans l'attention visuelle lors de tâche de MdT (De Fockert, J. W., Rees, G., Frith, C. D., & Lavie, N., 2001) et dans le processus de binding (Mitchell, K. J., Johnson, M. K., Raye, C. L., & D'Esposito, M., 2000). Il a également été lié à la charge mnésique lors de tâche de MdT, tout comme le gyrus postcentral (Cohen, J. D., & al., 1997; De Fockert, J. W., & al., 2001). Dans la présente étude, le niveau d'activité plus important du gyrus précentral et du gyrus

postcentral a été décelé uniquement dans l'HD, hémisphère principalement responsable du traitement de l'information spatiale (Owen, A. M., & al., 1998). La condition de binding actif demande un effort cognitif important de la part de l'individu, et nécessite donc une implication plus importante des régions responsables du fonctionnement exécutif. L'activité plus grande de ces deux régions pourrait indiquer une manipulation plus importante des informations spatiales chez les participants TSA et reflèterait également l'utilisation différente des ressources neuronales disponibles entre les deux groupes afin d'effectuer une tâche complexe en MdT.

De surcroît, le gyrus précentral est également impliqué dans l'initiation des mouvements volontaires et ainsi que dans la préparation motrice d'une réponse (Thomas, K. M., King, S. W., Franzen, P. L., Welsh, T. F., Berkowitz, A. L., Noll, D. C., ... & Casey, B. J., 1999). Lors d'une tâche en MdT, les individus doivent tout d'abord identifier un stimulus à mémoriser, ensuite planifier une réponse adéquate à ce stimulus ainsi que la maintenir jusqu'à la période de temps appropriée pour y répondre, et enfin y répondre. Ceci impliquerait donc une activité du gyrus précentral afin de maintenir cette réponse jusqu'au moment approprié (Thomas, K. M., & al., 1999). Braver et al. (1997) ainsi que Owen et al. (2005) ont suggéré que l'activité du gyrus précentral pouvait ainsi augmenter lorsque la charge mnésique était importante et qu'il y avait un délai entre le stimulus présenté et la réponse demandée lors de la tâche (Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E., & Noll, D. C., 1997; Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E., 2005). Dans la présente étude, l'activité plus grande du gyrus précentral chez les individus TSA pourrait indiquer une préparation motrice plus importante, ainsi qu'un effort plus important afin de maintenir l'information et la réponse en MdT avant de pouvoir initier la réponse.

B. Similitudes entre les groupes

Des niveaux d'activation cérébrale comparables de plusieurs structures entre les deux groupes ont été mis en évidence. Ces différentes structures sont le gyrus frontal médian gauche, le lobule pariétal inférieur gauche, le lobule pariétal supérieur droit et le précuneus droit.

Le gyrus frontal moyen est une structure appartenant en partie au CPF dorsolatéral (CPFDL). Ce dernier est impliqué dans diverses fonctions cognitives comme les fonctions exécutives (Happe, F., Ehlers, S., Fletcher, P., Frith, U., Johansson, M., Gillberg, C., ... & Frith, C., 1996; Cohen, & al., 1997; Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., & Haxby, J. V., 1997; Baron-Cohen, S., & al., 1999), le maintien de l'attention (Cohen, & al., 1997; Courtney, S. M., & al., 1997) ainsi que la MdT (Happe, F., & al., 1996; Cohen, & al., 1997; Baron-Cohen, S., & al., 1999). Cette région est également impliquée dans la maintenance et la manipulation de l'information en MdT (Braver, T. S., & al., 1997). De plus Cohen et al. (1997) ont mis en évidence une activité de cette région en lien avec la charge mnésique de la tâche. Ces résultats ont également été retrouvés par Courtney (1996) et son équipe qui ont utilisé une tâche de MdT spatiale (Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., & Haxby, J. V., 1996). Cette activation cérébrale commune aux deux groupes semble pertinente puisque la tâche de binding actif demande une grande manipulation de l'information et un maintien de l'information en MdT. Cette tâche est haute en demande cognitive et l'activation du gyrus frontal médian aiderait donc à surmonter le niveau de difficulté de la tâche.

Ensuite, des activations communes ont été retrouvées dans la région pariétale, qui est une des régions principales impliquée dans le traitement d'informations en MdT (Rottschy, C., & al., 2012). Différentes études montrent son implication dans le maintien des associations, dans l'attribution des ressources attentionnelles (Wendelken, C., Bunge, S. A., & Carter, C. S., 2008), dans la manipulation d'informations spatiales (Shafritz, K. M., Gore, J. C., & Marois, R., 2002) et dans la MdT spatiale (Campo, P., Poch, C., Parmentier, F. B., Moratti, S., Elsley, J. V., Castellanos, N. P., ... & Maestú, F., 2010). Le lobule pariétal supérieur a été rapporté comme étant une des structures pariétales importantes pour le fonctionnement de la MdT (Rottschy, C., & al., 2012), puisqu'il fait partie du réseau fronto-pariétal régissant la MdT (Cohen, & al., 1997; Rottschy, C., & al., 2012). Il est également responsable du contrôle des processus attentionnels en MdT. Le lobule pariétal inférieur a, quant à lui, été défini comme étant un tampon pour les informations de modalités spécifiques (Paulesu, E., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S., 1993; Koshino, H., & al., 2005). Ces deux structures, impliquées dans la MdT, ont également été liées à la charge mnésique présente dans la tâche (Braver, T. S., & al., 1997). En effet, lorsque la charge mnésique augmente, le focus attentionnel doit être également plus important, et celui-ci est régi en partie par le lobule pariétal (Owen, A. M., & al., 1998).

Enfin, le précuneus est une structure appartenant au cortex associatif. Il a pour fonction le traitement et l'intégration des diverses informations sensorielles, et pour cela il possède de nombreuses connexions sous-corticales et corticales. Il est impliqué dans différentes fonctions cognitives (Cavanna, A. E., & Trimble, M. R., 2006). L'activation du précuneus a également mise évidence lors du traitement d'objets visuels et spatiales (Ungerleider, L. G., Courtney, S. M., & Haxby, J. V., 1998) ainsi que dans des tâches

impliquant la mémoire d'objet et la mémoire spatiale (Smith, E. E., & Jonides, J., 1995). Celui-ci a également été lié à la complexité de la tâche et la demande attentionnelle (Cohen, M. S., Kosslyn, S. M., Breiter, H. C., DiGirolamo, G. J., Thompson, W. L., Anderson, A. K., ... & Belliveau, J. W., 1996). Dans l'étude de Ring et al. (1999), une activation similaire du précuneus droit a été mise en évidence pour les participants TSA et les participants NT, tout comme dans la présente étude. Cette activation semble pertinente au vu de la complexité de la tâche en binding actif et de la modalité spatiale qu'elle contient.

En conclusion, l'hypothèse cérébrale n'a été validée que partiellement. L'hippocampe ne présentait pas d'hypoactivation chez les participants TSA comparativement aux participants NT lors de la tâche en MdT, pour la condition de binding actif. Ceci pourrait expliquer les résultats comportementaux rapportant un niveau de performance similaire lors de la condition de binding actif. Ensuite, l'hypoactivation du gyrus frontal inférieur, appartenant en partie au CPF, a confirmé seulement en partie l'hypothèse. Cette hypoactivation pourrait révéler une implication différente des régions cérébrales durant le maintien de l'information en MdT pour le binding actif. En effet, une hyperactivation du gyrus précentral et du gyrus postcentral chez les participants TSA a été mise en évidence. Ces régions ont été liées à la charge mnésique ainsi qu'à la manipulation et le maintien de l'information en MdT. Le gyrus précentral a également été lié au maintien et à l'initiation de la réponse face à un stimulus lors d'une tâche évaluant la MdT. Finalement, les régions cérébrales activées de façon similaire dans les deux groupes de participants sont impliquées dans le traitement de stimuli complexes, dans le traitement attentionnel ainsi que dans le traitement de stimuli spatiaux. Le niveau d'activité retrouvé

est donc pertinent par rapport au niveau de complexité de la tâche proposée en binding actif (Grot, S., & al., 2017) ainsi qu'à la modalité spatiale y étant incluse.

4. Différences anatomiques entre les deux groupes

Les analyses anatomiques rapportent un volume de matière grise plus important chez les participants TSA comparativement aux participants NT au niveau du gyrus frontal inférieur gauche, du gyrus frontal inférieur droit, du gyrus occipital moyen gauche, du gyrus cingulaire gauche du précunéus gauche, du lobule pariétal inférieur gauche et du gyrus temporal supérieur droit. Les résultats anatomiques sont généralement difficiles à interpréter (Hyde, K. L., Samson, F., Evans, A. C., & Mottron, L., 2010). Une augmentation ou une diminution en volume de matière grise peut refléter un symptôme positif comme un symptôme négatif d'un trouble (Gernsbacher, M. A., Sauer, E. A., Geye, H. M., Schweigert, E. K., & Hill Goldsmith, H., 2008). De plus, les analyses de corrélation entre les résultats comportementaux et les régions plus importantes en volume n'ont données aucun résultat significatif. Dans les paragraphes suivants, les structures seront présentées et mises en lien avec la littérature et les présents résultats comportementaux et fonctionnelles.

Les résultats anatomiques confirment en partie l'hypothèse avancée, prédisant un élargissement de volume de matière grise pour le CPF. En effet, le gyrus frontal inférieur droit et le gyrus inférieur gauche appartiennent en partie au CPF, et sont tous deux plus importants en volume chez les participants TSA comparativement aux participants NT. Comme mentionné plus haut dans la discussion, le gyrus frontal inférieur est un élément

constitutif du réseau neuronal de la MdT (Rottschy, C., & al., 2012) et joue un rôle dans la manipulation (Mitchell, K. J., & al., 2000; Wager, T. D., & Smith, E. E., 2003) et le maintien d'informations en MdT (Mitchell, K. J., & al., 2000; Wager, T. D., & Smith, E. E., 2003; Rottschy, C., & al., 2012). Il est également lié à la charge mnésique des tâches en MdT ainsi qu'à la mémorisation de l'identité d'un stimulus (Rottschy, C., & al., 2012). Dans la littérature, le gyrus frontal inférieur est rapporté comme étant plus important en volume de matière grise chez les participants autistes par plusieurs études (Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., & Tager-Flusberg, H., 2007; Bonilha, L., Cendes, F., Rorden, C., Eckert, M., Dalgalarrondo, P., Li, L. M., & Steiner, C. E., 2008; McAlonan, G. M., Suckling, J., Wong, N., Cheung, V., Lienenkaemper, N., Cheung, C., & Chua, S. E., 2008), ce qui correspond aux résultats de la présente étude. Dans celle-ci, le gyrus frontal inférieur droit présentait un niveau d'activation plus faible chez les personnes TSA durant la condition de binding actif en MdT. Les résultats comportementaux ne démontraient pourtant pas d'altération des performances en binding actif pour les participants TSA. Mis ensemble, les résultats suggèrent que le niveau de matière grise augmenté du gyrus frontal inférieur entraînerait une utilisation plus faible de celui-ci par les sujets TSA et que ceux-ci se baseront plus sur d'autres structures afin d'accomplir la tâche.

Ensuite, le gyrus occipital moyen gauche présente également un volume de matière grise plus important. Le gyrus occipital moyen est à la surface du cortex occipital (Bear, M. F., & al., 2006) et semble impliqué dans le MdT et l'attention visuo-spatiale (Cohen, M. S., & al., 1997). Il a également été lié à la charge mnésique et à la difficulté de la tâche (Vogan, V. M., & al., 2014). Dans leur étude Hyde et al. (2009) ont également mis en évidence une augmentation du volume de matière grise pour le gyrus occipital moyen. Le

gyrus occipital moyen fait également partie du cortex visuel, et les auteurs proposent un lien entre l'augmentation du volume et le surfonctionnement perceptif proposé par Mottron (2001) (Hyde, K. L., & al., 2010). Une utilisation augmentée des structures cérébrales visuelles associatives dans l'autisme a été démontrée dans diverses tâches impliquant la manipulation de stimuli visuels et la résolution de problèmes (Soulières, I., Dawson, M., Samson, F., Barbeau, E. B., Sahyoun, C. P., Strangman, G. E., ... & Mottron, L., 2009).

Puis, les résultats montrent un volume de matière grise plus important du gyrus cingulaire gauche. Cette structure fait partie du cortex limbique avec l'hippocampe, l'hypothalamus, l'amygdale et le fornix (Bear, M. F., & al., 2006). Il traite les informations sensorielles, motrices, cognitives et émotionnelles. Ces informations proviennent de différentes structures cérébrales, et le cortex limbique est ainsi impliqué dans diverses réponses cognitives, motrices et endocrines (Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I., 2000). Le gyrus cingulaire semble également être impliqué dans la MdT (Cohen, M. S., & al. 1997), dans le contrôle attentionnel, plus particulièrement dans l'attention spatiale, dans le traitement des informations visuo-spatiales (Silk, T. J., & al., 2006) et également dans le binding (Addis, D. R., & McAndrews, M. P., 2006). En effet, Mitchell et al. (2000) ont montré un lien entre la mémorisation d'items associés ainsi que la formation d'association en mémoire. Dans la littérature, les études rapportent une diminution dans le volume de matière grise du gyrus cingulaire (Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., & Tager-Flusberg, H., 2007; Hyde, K. L., & al., 2010), contrairement à nos résultats. Aucune conclusion ne peut être tirée quant aux résultats concernant l'augmentation de volume de cette région. En effet, cette découverte dans la présente étude pourraient être dûe à une

erreur de type 1, et des études avec un échantillon plus grand sont nécessaires afin de confirmer ce résultats.

Le précuneus gauche semble également être plus large en volume de matière grise chez les sujets TSA. Le précuneus appartient au cortex associatif et a pour fonction le traitement et l'intégration des diverses informations sensorielles. Il est également impliqué dans diverses fonctions cognitives (Cavanna, A. E., & Trimble, M. R., 2006), comme la mémoire spatiale par exemple (Smith, E. E., & Jonides, J., 1995). Celui-ci a également été lié à la complexité de la tâche et la demande attentionnelle (Cohen, M. S., Kosslyn, S. M., Breiter, H. C., DiGirolamo, G. J., Thompson, W. L., Anderson, A. K., ... & Belliveau, J. W., 1996). Toutefois, dans l'étude de Via (2011), un volume de matière grise moins élevé avait été rapporté pour le précuneus. Ceci correspond aux résultats trouvés dans d'autres études également (McAlonan, G. M., & al., 2008; Cauda, F., Geda, E., Sacco, K., D'agata, F., Duca, S., Geminiani, G., & Keller, R., 2011; Via, E., Radua, J., Cardoner, N., Happé, F., & Mataix-Cols, D., 2011). Le précuneus est une structure encore peu étudiée, mais il semble être impliqué également dans l'image de soi et dans la cognition sociale également (Via, E., & al., 2011). Aucune conclusion ne peut être tirée quant aux résultats concernant l'augmentation de volume du précuneus gauche dans la présente étude. En effet, le manque d'étude à ce sujet et la contradiction entre la présente étude et les autres études à ce sujet ne permettent pas de tirer des conclusions pertinentes.

Enfin, le lobule pariétal inférieur gauche et le gyrus temporal supérieur gauche présentent un volume supérieur de matière grise chez les participants TSA. Le lobule pariétal inférieur a été défini comme étant tampon pour les informations de modalités spécifiques dans la MdT (Paulesu, E., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S., 1993; Koshino,

H., & al., 2005), et il a également été lié à la charge mnésique de tâche cognitive (Braver, T. S., & al., 1997). La littérature rapporte une diminution de volume de matière grise pour le lobule pariétal (Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., & Tager-Flusberg, H., 2005; Cauda, F., & al., 2011), contrairement aux résultats de la présente étude. En ce qui concerne le gyrus temporal supérieur droit, la littérature rapporte également des résultats contraires aux résultats présentés ici. En effet, cette structure semble également être plus fine au niveau de la matière grise chez les participants TSA (Cheng, Y., & al., 2011). De plus, il a été suggéré que la réduction de volume dans la région temporale est impliquée dans les déficits sociaux dans l'autisme (Zilbovicius, M., Meresse, I., Chabane, N., Brunelle, F., Samson, Y., & Boddaert, N., 2006).

En conclusion, les résultats anatomiques de la présente étude semble peu concorder avec la littérature. En effet, seuls les résultats concernant le gyrus frontal inférieur bilatéral et le gyrus occipital moyen semblent correspondre aux résultats d'autres études. Ces deux structures auraient un volume plus important de matière grise chez les personnes TSA. Ensuite, les autres structures mises en évidence dans cette étude comme étant plus importantes en volume de matière grise, semblent en fait être plus faible en matière grise dans la littérature. Des conclusions pertinentes ne peuvent donc être tirées de ces résultats, et ceci est dû en partie à causes des limites de cette étude présentées ci-dessous.

5. Limites de l'étude

La première limite de l'étude est la taille restreinte des échantillons. En effet, les analyses de neuroimagerie comprennent 18 sujets neurotypiques et 18 sujets autistes. Augmenter le nombre participants augmenterait la puissance des analyses en IRM et

permettrait d'affiner les conclusions. En effet, dans les études avec un nombre insuffisant de participants, les résultats pourraient provenir seulement de l'erreur type 1 (dû au hasard seulement) malgré le fait que ceux-ci dépassent le seuil statistique significatif (Rottschy, C., & al., 2012). L'erreur de type 1 est le fait d'observer des activations cérébrales qui ne sous-tendent pas le binding actif dans ce cas-ci. Augmenter les échantillons de cette étude permettrait également d'effectuer d'autres analyses selon différentes co-variables (comme le genre des participants) ou selon certains sous-groupes (par exemple selon un groupe de participants de haut ou de bas niveau). Cependant, les études en IRM menées sur la population TSA comprennent fréquemment un nombre de participants restreints (<20) (Rottschy, C., & al., 2012). Recruter des participants TSA pour des études menées dans une machine IRM peut être difficile puisque cette technique pourrait engendrer de l'inquiétude de leur part. Enfin, le nombre de participants obtenu dans cette étude permet toutefois d'obtenir des résultats de qualité, même si augmenter l'échantillon serait avantageux.

Ensuite, l'échantillon de sujets TSA de cette étude présentent une moyenne de QI de 103,22 (ET = 12,26). Les résultats ne pourraient donc pas être généralisés à la population autistes. En effet, cette moyenne correspond à un niveau intellectuel moyen. Or, tel qu'expliqué dans l'introduction, une grande partie de la population TSA présente une DI. Les centres de contrôle et de prévention des maladies (Centers for diseases control and prevention, 2016) ont rapporté que environs 35% et 40% des personnes TSA présentant un DI. Comme mentionné dans la méthode, le QI et la MdT étant associés, il est était important de recruter des participants TSA ayant un QI dans la moyenne afin que ceux-ci réussissent suffisamment d'essais. En effet, les analyses comportementales ne prenaient en compte que les essais réussis. Les participants étaient également capables de comprendre

les consignes de la tâche et les implications de celle-ci. Chez les sujets atteints d'autisme et présentant un DI, les symptômes tels que les retards de langage ou les stéréotypies du comportement sont plus sévères (Matson, J. L., & Nebel-Schwalm, M. S., 2007) et ne permettent pas de pouvoir faire la tâche complexe proposée dans cette étude. Pour ces raisons, les résultats ne sont possiblement pas généralisables à la population TSA, spécifiquement aux sujets TSA de bas niveau et ceux ayant un QI inférieur à la moyenne.

Puis, la comorbidité dans le TSA est un phénomène connu et largement accepté. En effet, trois quarts de la population atteinte de TSA développerait des troubles telle que la dépression ou un déficit d'attention durant leur vie (Ghaziuddin, M., & Zafar, S., 2008; LoVullo, S. V., & Matson, J. L., 2009). La présence de comorbidités pourrait ainsi influencer les résultats. Toutefois, la présente étude ne comporte que quatre individus présentant une comorbidité (une dyslexie et un trouble anxieux, un trouble anxieux, une dysphasie et un TDA). De plus, Wilson et al. (2014) ont démontré que la présence de comorbidités n'influence pas les résultats obtenus à certains tests neuropsychologiques. Enfin, l'inclusion de sujets TSA présentant un trouble comorbide favorise la généralisation de résultats à la population autiste, afin de pouvoir dresser un profil cognitif plus exacte du trouble. Les participants NT ne présentent aucune comorbidité afin de ne pas biaiser les résultats et d'avoir un échantillon généralisable à la population. Ceci pourrait être une limite supplémentaire, car cela pourrait engendrer des facteurs confondants.

Finalement, une dernière limite potentielle est liée aux tests psychométriques choisis afin d'évaluer le QI des participants. Deux tests neuropsychologiques ont été utilisés afin d'évaluer celui-ci, l'une des versions de l'échelle d'intelligence de Wechsler (Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS) ou la version abrégée incluant sept sous-tests

(Pilgrim, B. M., & al., 1999). Dans l'étude de Pilgrim et al., ils ont rapporté que la version abrégée du test détenait des propriétés psychométriques similaires à d'autres formes abrégées du WAIS, ainsi qu'au WAIS-R (Pilgrim, B. M., & al., 1999). Ensuite, une autre étude a tiré les mêmes conclusions concernant la version abrégée incluant sept sous-tests du WAI IV (Meyers, J. E., Zellinger, M. M., Kockler, T., Wagner, M., & Miller, R. M., 2013). L'utilisation de la forme abrégée ne compromettrait donc pas compromettre les résultats de cette étude.

6. Recherches futures: la connectivité cérébrale et fonctionnelle en lien avec le processus de binding en MdT dans l'autisme

L'hippocampe, le cortex préfrontal et le cortex pariétal sont trois régions largement impliquées dans le processus de binding. Celles-ci sont connectées entre elles au niveau fonctionnel et anatomique. Dans l'autisme, de nombreuses études ont rapporté des perturbations de connectivité dans des tâches de langage (Just, M. A., & al., 2004;), de mémoire de travail (Koshino, H., & al., 2007), de fonctionnement exécutif (Just, M. A., & al., 2007), (Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., & Minshew, N. J., 2004) ainsi que de traitement d'informations spatiales (Damarla, S. R., & al., 2010). Ainsi, la théorie de la sous-connectivité corticale suggère une connectivité anatomique et fonctionnelle anormalement diminuée entre les régions frontales et les régions postérieures du cerveau, induisant des déficits dans certaines tâches (Just, M. A., Keller, T. A., Malave, V. L., Kana, R. K., & Varma, S., 2012). Les futures recherches sur la MdT et plus particulièrement le processus de binding actif devraient donc étudier la connectivité

fonctionnelle et anatomique sous-tendant ces fonctions. Les résultats seraient intéressants afin de déterminer dans quelles mesures la connection entre le cortex préfrontal et l'hippocampe et le cortex pariétal est diminuée, et si cette connectivité est réellement altérée lors de tâche de MdT. Ceux-ci pourraient également mettre en évidence les différents réseaux mis en place par les sujets autistes afin de compenser ces altérations. En effet, comme rapporté dans cette étude, les sujets TSA ont des performances similaires dans des tâches complexes, comme le binding actif, que les sujets NT. Ceci peut-être dû à une stratégie compensatoire mise en place par les personnes autistes. Afin de réaliser ces études, l'analyse des tenseurs de diffusion semble être une technique appropriée car celle-ci permet d'étudier les réseaux de fibres de matière blanche. Elle met donc en évidence les anomalies de ces fibres et permettrait de voir si la connectivité entre les régions préfrontales et l'hippocampe est altérée dans l'autisme. Ce réseau est rapportée comme sous-tendant le binding actif dans l'étude de Luck & al (2010).

Conclusion

L'autisme est caractérisé par des déficits en communication, dans les interactions sociales et des comportements restreints et stéréotypés. Les fonctions exécutives, largement étudiées dans le cadre de ce trouble, seraient altérées à différents degrés. Cependant, à ce jour, il n'existe pas encore de consensus clair concernant les processus atteints et altérés dans les fonctions exécutives, malgré le nombre important d'études à ce sujet. La MdT a été largement étudiée dans le trouble du spectre de l'autisme. Son étude est primordiale puisque celle-ci est indispensable au quotidien et interagit avec différentes fonctions cognitives et d'autres types de mémoire. De plus, la MdT est aujourd'hui une

cible privilégiée dans l'intervention. Seulement, ses processus physiopathologique ne sont pas encore bien connus dans l'autisme. Le processus de binding en MdT permet à l'individu de faire des associations entre différentes informations, de manière consciente ou non. Il est donc primordiale au quotidien également. L'objectif principal de cette étude est d'étudier les mécanismes cognitifs et cérébraux sous-tendant les deux formes de binding, le binding actif et le binding passif dans l'autisme, comparativement à un échantillon de sujets sains. Les résultats concernant le binding actif ont été mis en avant, puisqu'ils étaient le principal intérêt de cette étude.

Les analyses comportementales suggèrent que les participants TSA n'ont pas de difficulté spécifique dans les tâches de binding passif et de binding actif. Au niveau des analyses en imagerie fonctionnelle, les participants TSA ont présenté une activation plus faible comparativement aux participants NT dans le lobe frontal, plus particulièrement au niveau du gyrus frontal inférieur droit lors de la phase de maintien en MdT. De plus, lors de cette même phase, les participants TSA ont présenté une activation plus importante dans la région pariétal ainsi que dans la région frontale par rapport aux participants NT, au niveau du gyrus post-central pariétal droit et du gyrus frontal précentral droit. Enfin, les résultats des analyses anatomiques montrent un volume de matière grise plus important chez les participants TSA dans la région limbique, temporale, occipitale, frontale, cingulaire et pariétale. Les différences se trouvaient plus particulièrement au niveau du gyrus frontal inférieur droit et gauche, du précunéus gauche, du gyrus temporal supérieur droit, du gyrus occipital médian gauche, du gyrus cingulaire gauche et du lobule pariétal inférieur gauche.

La présente étude est la première, à notre connaissance, à s'être intéressée à l'étude du binding actif, au niveau cérébrale et comportementale, dans l'autisme. En effet, la tâche

utilisée permet d'étudier ce processus indépendamment et de le comparer à l'autre forme de binding, le binding passif. De plus, cette étude est également la première à notre connaissance à avoir étudié le binding à l'aide de la machine IRMf. D'autres études sont cependant nécessaires afin répliquer les présents résultats. Un échantillon plus grand permettrait d'avoir une puissance plus importante lors des analyses et une confiance plus ample dans les résultats présentés. Enfin, la MdT est une fonction primordiale et est utilisée au quotidien. Une meilleure connaissance des processus la régissant pourrait avoir des retombées cliniques importantes. En effet, une intervention ciblée sur les processus atteints ou préservés en MdT pourraient mener à une meilleure utilisation de ressources cognitives disponibles de l'individus TSA. Ces répercussions peuvent ainsi être utile dans le monde de l'intervention mais également dans l'éducation et l'apprentissage dans l'autisme.

Bibliographie

- Ackerman, P. L., Beier, M. E., & Boyle, M. O. (2005). Working memory and intelligence: The same or different constructs?.
- Addis, D. R., & McAndrews, M. P. (2006). Prefrontal and hippocampal contributions to the generation and binding of semantic associations during successful encoding. *Neuroimage*, 33(4), 1194-1206.
- Allen, R. J., Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (2006). Is the binding of visual features in working memory resource-demanding?. *Journal of Experimental Psychology: General*, 135(2), 298.
- Allen, R. J., Vargha-Khadem, F., & Baddeley, A. D. (2014). Item-location binding in working memory: Is it hippocampus-dependent?. *Neuropsychologia*, 59, 74-84.
- Altgassen, M., Koban, N., & Kliegel, M. (2012). Do adults with autism spectrum disorders compensate in naturalistic prospective memory tasks?. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(10), 2141-2151.
- Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychology review*, 16(1), 17-42.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Anderson, P. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child neuropsychology*, 8(2), 71-82.
- Apperly, I. A., & Butterfill, S. A. (2009). Do humans have two systems to track beliefs and belief-like states?. *Psychological review*, 116(4), 953.
- Ashburner, J., Barnes, G., Chen, C., Daunizeau, J., Flandin, G., Friston, K., ... & Moran, R. (2008). SPM8 manual. *Functional Imaging Laboratory, Institute of Neurology*, 41.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes1. In *Psychology of learning and motivation* (Vol. 2, pp. 89-195). Academic Press.
- Auyeung, B., Wheelwright, S., Allison, C., Atkinson, M., Samarawickrema, N., & Baron-Cohen, S. (2009). The children's empathy quotient and systemizing quotient: Sex differences in typical development and in autism spectrum conditions. *Journal of autism and developmental disorders*, 39(11), 1509.
- Awh, E., Jonides, J., Smith, E. E., Schumacher, E. H., Koeppel, R. A., & Katz, S. (1996). Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory: Evidence from positron emission tomography. *Psychological Science*, 7(1), 25-31.
- Baddeley, A. (1996). Exploring the central executive. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 49(1), 5-28.
- Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory?. *Trends in cognitive sciences*, 4(11), 417-423.

- Baddeley, A. D., Allen, R. J., & Hitch, G. J. (2011). Binding in visual working memory: The role of the episodic buffer. *Neuropsychologia*, 49(6), 1393-1400.
- Baddeley, A., Allen, R., & Vargha-Khadem, F. (2010). Is the hippocampus necessary for visual and verbal binding in working memory?. *Neuropsychologia*, 48(4), 1089-1095.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In *Psychology of learning and motivation* (Vol. 8, pp. 47-89). Academic press.
- Barbey, A. K., Koenigs, M., & Grafman, J. (2013). Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *cortex*, 49(5), 1195-1205.
- Barendse, E. M., Hendriks, M. P., Jansen, J. F., Backes, W. H., Hofman, P. A., Thoonen, G., .. & Aldenkamp, A. P. (2013). Working memory deficits in high-functioning adolescents with autism spectrum disorders: neuropsychological and neuroimaging correlates. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 5(1), 14.
- Barnea-Goraly, N., Frazier, T. W., Piacenza, L., Minshew, N. J., Keshavan, M. S., Reiss, A. L., & Hardan, A. Y. (2014). A preliminary longitudinal volumetric MRI study of amygdala and hippocampal volumes in autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 48, 124-128.
- Baron-Cohen, S., & Bolton, P. (1993). *Autism*. New York: Oxford University Press.
- Baron-Cohen, S. (1995). *Mindblindness*. Cambridge: MIT Press.
- Baron-Cohen, S. (2001). Theory of mind and autism: a review. *International Review of Mental Retardation*, 23(169).
- Baron-Cohen, S. (2009). Autism: the empathizing–systemizing (E-S) theory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1156(1), 68-80.
- Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Wheelwright, S., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Simmons, A., & Williams, S. C. (1999). Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, 11(6), 1891-1898.
- Baron-Cohen, S., Campbell, R., Karmiloff Smith, A., Grant, J., & Walker, J. (1995). Are children with autism blind to the mentalistic significance of the eyes?. *British Journal of Developmental Psychology*, 13(4), 379-398.
- Baron-Cohen, S., Jolliffe, T., Mortimore, C., & Robertson, M. (1997). Another advanced test of theory of mind: Evidence from very high functioning adults with autism or Asperger syndrome. *Journal of Child psychology and Psychiatry*, 38(7), 813-822.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1986). Mechanical, behavioural and intentional understanding of picture stories in autistic children. *British Journal of developmental psychology*, 4(2), 113-125.
- Baron-Cohen, S., Lombardo, M. V., Auyeung, B., Ashwin, E., Chakrabarti, B., & Knickmeyer, R. (2011). Why are autism spectrum conditions more prevalent in males?. *PLoS biology*, 9(6), e1001081.

- Baron-Cohen, S., O'riordan, M., Stone, V., Jones, R., & Plaisted, K. (1999). Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 29(5), 407-418.
- Baron-Cohen, S., Richler, J., Bisarya, D., Gurunathan, N., & Wheelwright, S. (2003). The systemizing quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high-functioning autism, and normal sex differences. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 358(1430), 361-374.
- Baron-Cohen, S., & Wheelwright, S. (2004). The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *Journal of autism and developmental disorders*, 34(2), 163-175.
- Barthélémy, C., & Bonnet-Brilhault, F. (Eds.). (2012). *L'autisme: de l'enfance à l'âge adulte*. Médecine Sciences Publications.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (Eds.). (2007). *Neuroscience* (Vol. 2). Lippincott Williams & Wilkins.
- Belmonte, M. K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L. M., Carper, R. A., & Webb, S. J. (2004). Autism and abnormal development of brain connectivity. *Journal of Neuroscience*, 24(42), 9228-9231.
- Bennetto, L., Pennington, B. F., & Rogers, S. J. (1996). Intact and impaired memory functions in autism. *Child development*, 67(4), 1816-1835.
- Bergmann, H. C., Rijpkema, M., Fernández, G., & Kessels, R. P. (2012). Distinct neural correlates of associative working memory and long-term memory encoding in the medial temporal lobe. *NeuroImage*, 63(2), 989-997.
- Billstedt, E. (2000). Autism and Asperger syndrome: coexistence with other clinical disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 102(5), 321-330.
- Bíró, S., & Russell, J. (2001). The execution of arbitrary procedures by children with autism. *Development and Psychopathology*, 13(1), 97-110.
- Bonilha, L., Cendes, F., Rorden, C., Eckert, M., Dalgalarondo, P., Li, L. M., & Steiner, C. E. (2008). Gray and white matter imbalance—typical structural abnormality underlying classic autism?. *Brain and Development*, 30(6), 396-401.
- Booth, R. D., & Happé, F. G. (2016). Evidence of reduced global processing in autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 1-12.
- Bor, D., Cumming, N., Scott, C. E., & Owen, A. M. (2004). Prefrontal cortical involvement in verbal encoding strategies. *European Journal of Neuroscience*, 19(12), 3365-3370.
- Bowler, D. M., Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M. (2008). Effects of related and unrelated context on recall and recognition by adults with high-functioning autism spectrum disorder. *Neuropsychologia*, 46(4), 993-999.
- Bowler, D. M., Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M. (2009). Free recall learning of hierarchically organised lists by adults with Asperger's syndrome: additional evidence for diminished relational processing. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(4), 589-595.

- Bowler, D. M., Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M. (2010). Multiple list learning in adults with autism spectrum disorder: parallels with frontal lobe damage or further evidence of diminished relational processing?. *Journal of autism and developmental disorders*, 40(2), 179-187.
- Bowler, D. M., Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M. (2014). Binding of multiple features in memory by high-functioning adults with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(9), 2355-2362.
- Bowler, D. M., Gardiner, J. M., & Berthollier, N. (2004). Source memory in adolescents and adults with Asperger's syndrome. *Journal of autism and developmental disorders*, 34(5), 533-542.
- Bowler, D. M., Gardiner, J. M., & Grice, S. J. (2000b). Episodic memory and remembering in adults with Asperger syndrome. *Journal of autism and developmental disorders*, 30(4), 295-304.
- Bowler, D. M., Gardiner, J. M., Grice, S., & Saavalainen, P. (2000a). Memory illusions: False recall and recognition in adults with Asperger's syndrome. *Journal of abnormal psychology*, 109(4), 663.
- Bowler, D. M., Matthews, N. J., & Gardiner, J. M. (1997). Asperger's syndrome and memory: Similarity to autism but not amnesia. *Neuropsychologia*, 35(1), 65-70.
- Braun, M., Weinrich, C., Finke, C., Ostendorf, F., Lehmann, T. N., & Ploner, C. J. (2011). Lesions affecting the right hippocampal formation differentially impair short-term memory of spatial and nonspatial associations. *Hippocampus*, 21(3), 309-318.
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E., & Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 5(1), 49-62.
- Brieber, S., Neufang, S., Bruning, N., Kamp Becker, I., Remschmidt, H., Herpertz Dahlmann, B., ... & Konrad, K. (2007). Structural brain abnormalities in adolescents with autism spectrum disorder and patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(12), 1251-1258.
- Brockmole, J. R., & Logie, R. H. (2013). Age-related change in visual working memory: a study of 55,753 participants aged 8–75. *Frontiers in psychology*, 4.
- Bröder, A., Kellen, D., Schütz, J., & Rohrmeier, C. (2013). Validating a two-high-threshold measurement model for confidence rating data in recognition. *Memory*, 21(8), 916-944.
- Buckner, R. L. (1998). Event-related fMRI and the hemodynamic response. *Human brain mapping*, 6(5-6), 373-377.
- Burgess, P. W., Alderman, N., Evans, J., Emslie, H., & Wilson, B. A. (1998). The ecological validity of tests of executive function. *Journal of the international neuropsychological society*, 4(6), 547-558.
- Bursztejn, C., Raynaud, J. P., & Misés, R. (2011). Autisme, psychose précoce, troubles envahissants du développement. In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* (Vol. 169, No. 4, pp. 256-259). Elsevier Masson.

- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences*, 4(6), 215-222.
- Campo, P., Poch, C., Parmentier, F. B., Moratti, S., Elsley, J. V., Castellanos, N. P., ... & Maestú, F. (2010). Oscillatory activity in prefrontal and posterior regions during implicit letter-location binding. *Neuroimage*, 49(3), 2807-2815.
- Canitano, R. (2007). Epilepsy in autism spectrum disorders. *European child & adolescent psychiatry*, 16(1), 61-66.
- Cauda, F., Geda, E., Sacco, K., D'agata, F., Duca, S., Geminiani, G., & Keller, R. (2011). Grey matter abnormality in autism spectrum disorder: an activation likelihood estimation meta-analysis study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82(12), 1304-1313.
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129(3), 564-583.
- Chen, T., & Naveh-Benjamin, M. (2012). Assessing the associative deficit of older adults in long-term and short-term/working memory. *Psychology and aging*, 27(3), 666.
- Cheng, Y., Chou, K. H., Fan, Y. T., & Lin, C. P. (2011). ANS: aberrant neurodevelopment of the social cognition network in adolescents with autism spectrum disorders. *PLoS One*, 6(4), e18905.
- Cohen, M. S., Kosslyn, S. M., Breiter, H. C., DiGirolamo, G. J., Thompson, W. L., Anderson, A. K., ... & Belliveau, J. W. (1996). Changes in cortical activity during mental rotation A mapping study using functional MRI. *Brain*, 119(1), 89-100.
- Cohen, J. D., Perlstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J., & Smith, E. E. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, 386(6625), 604.
- Collette, F., Hogge, M., Salmon, E., & Van der Linden, M. (2006). Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*, 139(1), 209-221.
- Constantino, J. N., Zhang, Y., Frazier, T., Abbacchi, A. M., & Law, P. (2010). Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. *American Journal of Psychiatry*, 167(11), 1349-1356.
- Conway, A. R., Cowan, N., Bunting, M. F., Theriault, D. J., & Minkoff, S. R. (2002). A latent variable analysis of working memory capacity, short-term memory capacity, processing speed, and general fluid intelligence. *Intelligence*, 30(2), 163-183.
- Corbett, B. A., Constantine, L. J., Hendren, R., Rocke, D., & Ozonoff, S. (2009). Examining executive functioning in children with autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder and typical development. *Psychiatry research*, 166(2), 210-222.
- Courchesne, E. (2004). Brain development in autism: early overgrowth followed by premature arrest of growth. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 10(2), 106-111.
- Courchesne, E., Redcay, E., & Kennedy, D. P. (2004). The autistic brain: birth through adulthood. *Current opinion in neurology*, 17(4), 489-496.

- Courchesne, E., Townsend, J., Akshoomoff, N. A., Saitoh, O., Yeung-Courchesne, R., Lincoln, A. J., ... & Lau, L. (1994). Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients. *Behavioral neuroscience*, 108(5), 848.
- Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., & Haxby, J. V. (1996). Object and spatial visual working memory activate separate neural systems in human cortex. *Cerebral cortex*, 6(1), 39-49.
- Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., & Haxby, J. V. (1997). Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature*, 386(6625), 608.
- Cowan, N. (2010). The magical mystery four: How is working memory capacity limited, and why?. *Current directions in psychological science*, 19(1), 51-57.
- Cowan, N., Elliott, E. M., Saults, J. S., Morey, C. C., Mattox, S., Hismjatullina, A., & Conway, A. R. (2005). On the capacity of attention: Its estimation and its role in working memory and cognitive aptitudes. *Cognitive psychology*, 51(1), 42-100.
- Craig, F., Margari, F., Legrottaglie, A. R., Palumbi, R., De Giambattista, C., & Margari, L. (2016). A review of executive function deficits in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 12, 1191.
- Crosson, B., Rao, S. M., Woodley, S. J., Rosen, A. C., Bobholz, J. A., Mayer, A., ... & Cox, R. W. (1999). Mapping of semantic, phonological, and orthographic verbal working memory in normal adults with functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychology*, 13(2), 171.
- Damarla, S. R., Keller, T. A., Kana, R. K., Cherkassky, V. L., Williams, D. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2010). Cortical underconnectivity coupled with preserved visuospatial cognition in autism: Evidence from an fMRI study of an embedded figures task. *Autism Research*, 3(5), 273-279.
- Damasio, A. R., & Maurer, R. G. (1978). A neurological model for childhood autism. *Archives of neurology*, 35(12), 777-786.
- De Fockert, J. W., Rees, G., Frith, C. D., & Lavie, N. (2001). The role of working memory in visual selective attention. *Science*, 291(5509), 1803-1806.
- Deutsch, G. K., Dougherty, R. F., Bammer, R., Siok, W. T., Gabrieli, J. D., & Wandell, B. (2005). Children's reading performance is correlated with white matter structure measured by diffusion tensor imaging. *Cortex*, 41(3), 354-363.
- Ecker, C., & Marquand, A. (2017). Neuroimaging biomarkers for autism spectrum disorder. *Autism Imaging and Devices*, 95.
- Eichenbaum, H. (1999). The hippocampus and mechanisms of declarative memory. *Behavioural brain research*, 103(2), 123-133.
- Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (1996). Retrieval processes in prospective memory: Theoretical approaches and some new empirical findings. *Prospective memory: Theory and applications*, 115-141.
- Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (2005). Prospective memory: Multiple retrieval processes. *Current Directions in Psychological Science*, 14(6), 286-290.

- Faras, H., Al Ateeqi, N., & Tidmarsh, L. (2010). Autism spectrum disorders. *Annals of Saudi medicine*, 30(4), 295.
- Feinstein, A. (2012). Une perspective historique de l'autisme. *Autisme*, 6.
- Finke, C., Braun, M., Ostendorf, F., Lehmann, T. N., Hoffmann, K. T., Kopp, U., & Ploner, J. C. (2008). The human hippocampal formation mediates short-term memory of colour location associations. *Neuropsychologia*, 46(2), 614-623.
- Fletcher, P. C., Shallice, T., & Dolan, R. J. (2000). "Sculpting the response space"—An account of left prefrontal activation at encoding. *Neuroimage*, 12(4), 404-417.
- Fombonne, E., Elsabbagh, M., & Clarke, M. E. (2012). Épidémiologie de l'autisme. *Encyclopédie sur le développement des jeunes enfants*, 1-5.
- Forbes, N. F., Carrick, L. A., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2009). Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological medicine*, 39(6), 889-905.
- Freitag, C. M. (2007). The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Molecular psychiatry*, 12(1), 2.
- Freitag, C. M., Luders, E., Hulst, H. E., Narr, K. L., Thompson, P. M., Toga, A. W., ... & Konrad, C. (2009). Total brain volume and corpus callosum size in medication-naïve adolescents and young adults with autism spectrum disorder. *Biological psychiatry*, 66(4), 316-319.
- Freitag, C. M., Staal, W., Klauck, S. M., Duketis, E., & Waltes, R. (2010). Genetics of autistic disorders: review and clinical implications. *European child & adolescent psychiatry*, 19(3), 169-178.
- Frith, U. (1989). *Autism: Explaining the enigma* (Vol. 1989). Cambridge, UK. .
- Frith, C. D., & Frith, U. (2008). Implicit and explicit processes in social cognition. *Neuron*, 60(3), 503-510.
- Frith, C. D., & Frith, U. (2012). Mechanisms of social cognition. *Annual review of psychology*, 63, 287-313.
- Fry, A. F., & Hale, S. (2000). Relationships among processing speed, working memory, and fluid intelligence in children. *Biological psychology*, 54(1-3), 1-34.
- Fuentes, J., Bakare, M., Munir, K., Aguayo, P., Gaddour, N., Öner, Ö., & Mercadante, M. (2012). Troubles du Spectre Autistique. *Manuel de la IACAPAP pour la Santé Mentale de l'Enfant et de l'Adolescent. International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions*.
- Gaigg, S. B., Bowler, D. M., Ecker, C., Calvo Merino, B., & Murphy, D. G. (2015). Episodic recollection difficulties in ASD result from atypical relational encoding: behavioral and neural evidence. *Autism Research*, 8(3), 317-327.
- Gaigg, S. B., Bowler, D. M., & Gardiner, J. M. (2014). Episodic but not semantic order memory difficulties in autism spectrum disorder: Evidence from the historical figures task. *Memory*, 22(6), 669-678.
- Gaigg, S. B., Gardiner, J. M., & Bowler, D. M. (2008). Free recall in autism spectrum disorder: The role of relational and item-specific encoding. *Neuropsychologia*, 46(4), 983-992.

- Gernsbacher, M. A., Sauer, E. A., Geye, H. M., Schweigert, E. K., & Hill Goldsmith, H. (2008). Infant and toddler oral-and manual-motor skills predict later speech fluency in autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49(1), 43-50.
- Geurts, H. M., Corbett, B., & Solomon, M. (2009). The paradox of cognitive flexibility in autism. *Trends in cognitive sciences*, 13(2), 74-82.
- Geurts, H. M., Verté, S., Oosterlaan, J., Roeyers, H., & Sergeant, J. A. (2004). How specific are executive functioning deficits in attention deficit hyperactivity disorder and autism?. *Journal of child psychology and psychiatry*, 45(4), 836-854.
- Geurts, H. M., & Vissers, M. E. (2012). Elderly with autism: Executive functions and memory. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(5), 665-675.
- Ghaziuddin, M., & Zafar, S. (2008). Psychiatric comorbidity of adults with autism spectrum disorders. *Clinical Neuropsychiatry*, 5(1), 9-12.
- Giovanello, K. S., Verfaellie, M., & Keane, M. M. (2003). Disproportionate deficit in associative recognition relative to item recognition in global amnesia. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(3), 186-194.
- Goldberg, M. C., Mostofsky, S. H., Cutting, L. E., Mahone, E. M., Astor, B. C., Denckla, M. B., & Landa, R. J. (2005). Subtle executive impairment in children with autism and children with ADHD. *Journal of autism and developmental disorders*, 35(3), 279-293.
- Grant, W. B., & Soles, C. M. (2009). Epidemiologic evidence for supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism. *Dermato-endocrinology*, 1(4), 223-228.
- Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., & Tager-Flusberg, H. (2005). Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cerebral cortex*, 16(9), 1276-1282.
- Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., & Tager-Flusberg, H. (2007). Abnormal activation of the social brain during face perception in autism. *Human brain mapping*, 28(5), 441-449.
- Hannula, D. E., & Ranganath, C. (2008). Medial temporal lobe activity predicts successful relational memory binding. *Journal of Neuroscience*, 28(1), 116-124.
- Hannula, D. E., Tranel, D., & Cohen, N. J. (2006). The long and the short of it: relational memory impairments in amnesia, even at short lags. *Journal of Neuroscience*, 26(32), 8352-8359.
- Happé, F. G. (1994). An advanced test of theory of mind: Understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *Journal of autism and Developmental disorders*, 24(2), 129-154.
- Happé, F. G. (1995). The role of age and verbal ability in the theory of mind task performance of subjects with autism. *Child development*, 66(3), 843-855.

- Happé, F. G., & Booth, R. D. (2008). The power of the positive: Revisiting weak coherence in autism spectrum disorders. *Quarterly journal of experimental psychology*, 61(1), 50-63.
- Happé, F., Booth, R., Charlton, R., & Hughes, C. (2006). Executive function deficits in autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder: examining profiles across domains and ages. *Brain and cognition*, 61(1), 25-39.
- Happe, F., Ehlers, S., Fletcher, P., Frith, U., Johansson, M., Gillberg, C., ... & Frith, C. (1996). 'Theory of mind' in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. *Neuroreport*, 8(1), 197-201.
- Happé, F., & Frith, U. (2006). The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 36(1), 5-25.
- Harada, C. N., Love, M. C. N., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in geriatric medicine*, 29(4), 737-752.
- Herbert, M. R., Ziegler, D. A., Makris, N., Filipek, P. A., Kemper, T. L., Normandin, J. J., ... & Caviness, V. S. (2004). Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Annals of neurology*, 55(4), 530-540.
- Hill, E. L., & Bird, C. M. (2006). Executive processes in Asperger syndrome: Patterns of performance in a multiple case series. *Neuropsychologia*, 44(14), 2822-2835.
- Hofvander, B., Delorme, R., Chaste, P., Nydén, A., Wentz, E., Ståhlberg, O., ... & Råstam, M. (2009). Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC psychiatry*, 9(1), 35.
- Hughes, C., Russell, J., & Robbins, T. W. (1994). Evidence for executive dysfunction in autism. *Neuropsychologia*, 32(4), 477-492.
- Hyde, K. L., Samson, F., Evans, A. C., & Mottron, L. (2010). Neuroanatomical differences in brain areas implicated in perceptual and other core features of autism revealed by cortical thickness analysis and voxel-based morphometry. *Human brain mapping*, 31(4), 556-566.
- Johnson, M. K. (1996). Feature memory and binding in young and older adults. *Memory & cognition*, 24(4), 403-416.
- Joseph, R. M., Steele, S. D., Meyer, E., & Tager-Flusberg, H. (2005). Self-ordered pointing in children with autism: failure to use verbal mediation in the service of working memory?. *Neuropsychologia*, 43(10), 1400-1411.
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., & Minshew, N. J. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain*, 127(8), 1811-1821.
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., Kana, R. K., & Minshew, N. J. (2006). Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cerebral cortex*, 17(4), 951-961.
- Just, M. A., Keller, T. A., Malave, V. L., Kana, R. K., & Varma, S. (2012). Autism as a neural systems disorder: a theory of frontal-posterior underconnectivity.

Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 36(4), 1292-1313.

- Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2009). Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution. *Social neuroscience*, 4(2), 135-152.
- Kana, R. K., Keller, T. A., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2007). Inhibitory control in high-functioning autism: decreased activation and underconnectivity in inhibition networks. *Biological psychiatry*, 62(3), 198-206.
- Kana, R. K., Maximo, J. O., Williams, D. L., Keller, T. A., Schipul, S. E., Cherkassky, V. L., ... & Just, M. A. (2015). Aberrant functioning of the theory-of-mind network in children and adolescents with autism. *Molecular autism*, 6(1), 59.
- Karlsen, P. J., Allen, R. J., Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (2010). Binding across space and time in visual working memory. *Memory & Cognition*, 38(3), 292-303.
- Kercood, S., Grskovic, J. A., Banda, D., & Begeske, J. (2014). Working memory and autism : A review of literature. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 8(10), 1316-1332.
- Kinney, D. K., Barch, D. H., Chayka, B., Napoleon, S., & Munir, K. M. (2010). Environmental risk factors for autism: do they help cause de novo genetic mutations that contribute to the disorder?. *Medical hypotheses*, 74(1), 102-106.
- Kessels, R. P., Hobbel, D., & Postma, A. (2007). Aging, context memory and binding: A comparison of “what, where and when” in young and older adults. *International Journal of Neuroscience*, 117(6), 795-810.
- Kleinmans, N., Akshoomoff, N., & Delis, D. C. (2005). Executive functions in autism and Asperger's disorder: flexibility, fluency, and inhibition. *Developmental Neuropsychology*, 27(3), 379-401.
- Kliegel, M., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (Eds.). (2008). *Prospective memory: Cognitive, neuroscience, developmental, and applied perspectives*. Taylor & Francis.
- Knecht, S., Deppe, M., Dräger, B., Bobe, L., Lohmann, H., Ringelstein, E. B., & Henningsen, H. (2000). Language lateralization in healthy right-handers. *Brain*, 123(1), 74-81.
- Knecht, S., Dräger, B., Deppe, M., Bobe, L., Lohmann, H., Flöel, A., Ringelstein, E. B., & Henningsen, H. (2000). Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain*, 123(12), 2512-2518.
- Koshino, H., Carpenter, P. A., Minshew, N. J., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., & Just, M. A. (2005). Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism. *Neuroimage*, 24(3), 810-821.
- Koshino, H., Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2007). fMRI investigation of working memory for faces in autism: visual coding and underconnectivity with frontal areas. *Cerebral cortex*, 18(2), 289-300.
- Landa, R. J., & Goldberg, M. C. (2005). Language, social, and executive functions in high functioning autism: A continuum of performance. *Journal of autism and developmental disorders*, 35(5), 557.

- Langen, M., Durston, S., Staal, W. G., Palmen, S. J., & van Engeland, H. (2007). Caudate nucleus is enlarged in high-functioning medication-naïve subjects with autism. *Biological psychiatry*, 62(3), 262-266.
- Lauritsen, M. B. (2013). Autism spectrum disorders. *European child & adolescent psychiatry*, 22(1), 37-42.
- Lenoir, P., Bodier, C., Desombre, H., Malvy, J., Abert, B., Taleb, M. O., & Sauvage, D. (2009). Sur la prévalence de l'autisme et des troubles envahissants du développement (TED)[Prevalence of pervasive developmental disorder. A review]. *L'encéphale*, 35(1), 36-42.
- Levens, S. M., & Gotlib, I. H. (2010). Updating positive and negative stimuli in working memory in depression. *Journal of Experimental Psychology: General*, 139(4), 654.
- Lever, A. G., Werkle-Bergner, M., Brandmaier, A. M., Ridderinkhof, K. R., & Geurts, H. M. (2015). Atypical working memory decline across the adult lifespan in autism spectrum disorder?. *Journal of abnormal psychology*, 124(4), 1014.
- Libby, L. A., Hannula, D. E., & Ranganath, C. (2014). Medial temporal lobe coding of item and spatial information during relational binding in working memory. *Journal of Neuroscience*, 34(43), 14233-14242.
- Lieberman, M. D., & Cunningham, W. A. (2009). Type I and Type II error concerns in fMRI research: re-balancing the scale. *Social cognitive and affective neuroscience*, 4(4), 423-428.
- Linden, D. E. (2007). The working memory networks of the human brain. *The Neuroscientist*, 13(3), 257-267.
- Logie, R. H. (1995). *Visuo-spatial working memory*. Psychology Press.
- Lopez, B. R., Lincoln, A. J., Ozonoff, S., & Lai, Z. (2005). Examining the relationship between executive functions and restricted, repetitive symptoms of autistic disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 35(4), 445-460.
- Lord, C., Pickles, A., McLennan, J., Rutter, M., Bregman, J., Folstein, S., ... & Minshew, N. (1997). Diagnosing autism: analyses of data from the Autism Diagnostic Interview. *Journal of autism and developmental disorders*, 27(5), 501-517.
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E. H., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., ... & Rutter, M. (2000). The Autism Diagnostic Observation Schedule—Generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 30(3), 205-223.
- Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 24(5), 659-685.
- Lord, C., Rutter, M., Goode, S., Heemsbergen, J., Jordan, H., Mawhood, L., & Schopler, E. (1989). Autism diagnostic observation schedule: A standardized observation of communicative and social behavior. *Journal of autism and developmental disorders*, 19(2), 185-212.
- LoVullo, S. V., & Matson, J. L. (2009). Comorbid psychopathology in adults with autism

- spectrum disorders and intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities*, 30(6), 1288-1296.
- Luck, D., Danion, J. M., Marrer, C., Pham, B. T., Gounot, D., & Foucher, J. (2010). The right parahippocampal gyrus contributes to the formation and maintenance of bound information in working memory. *Brain and cognition*, 72(2), 255-263.
- Lugnegård, T., Hallerbäck, M. U., & Gillberg, C. (2011). Psychiatric comorbidity in young adults with a clinical diagnosis of Asperger syndrome. *Research in developmental disabilities*, 32(5), 1910-1917.
- Luna, B., Doll, S. K., Hegedus, S. J., Minshew, N. J., & Sweeney, J. A. (2007). Maturation of executive function in autism. *Biological psychiatry*, 61(4), 474-481.
- Luna, B., Minshew, N. J., Garver, K. E., Lazar, N. A., Thulborn, K. R., Eddy, W. F., & Sweeney, J. A. (2002). Neocortical system abnormalities in autism An fMRI study of spatial working memory. *Neurology*, 59(6), 834-840.
- Maister, L., Simons, J. S., & Plaisted-Grant, K. (2013). Executive functions are employed to process episodic and relational memories in children with autism spectrum disorders. *Neuropsychology*, 27(6), 615.
- Manning-Courtney, P., Murray, D., Currans, K., Johnson, H., Bing, N., Kroeger-Geoppinger, K., ... & Messerschmidt, T. (2013). Autism spectrum disorders. *Current problems in pediatric and adolescent health care*, 43(1), 2-11.
- Maras, K. L., & Bowler, D. M. (2012). Context reinstatement effects on eyewitness memory in autism spectrum disorder. *British Journal of Psychology*, 103(3), 330-342.
- Matson, J. L., & Kozlowski, A. M. (2011). The increasing prevalence of autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(1), 418-425.
- Matson, J. L., & Nebel-Schwalm, M. S. (2007). Comorbid psychopathology with autism spectrum disorder in children: An overview. *Research in developmental disabilities*, 28(4), 341-352.
- Mattay, V. S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A. R., Berman, K. F., Das, S., ... & Weinberger, D. R. (2006). Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neuroscience letters*, 392(1-2), 32-37.
- McAlonan, G. M., Suckling, J., Wong, N., Cheung, V., Lienenkaemper, N., Cheung, C., & Chua, S. E. (2008). Distinct patterns of grey matter abnormality in high-functioning autism and Asperger's syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49(12), 1287-1295.
- McGonigle-Chalmers, M., Bodner, K., Fox-Pitt, A., & Nicholson, L. (2008). Size sequencing as a window on executive control in children with autism and Asperger's syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(7), 1382.
- Meyers, J. E., Zellinger, M. M., Kockler, T., Wagner, M., & Miller, R. M. (2013). A validated seven-subtest short form for the WAIS-IV. *Applied Neuropsychology: Adult*, 20(4), 249-256.
- Miezin, F. M., Maccotta, L., Ollinger, J. M., Petersen, S. E., & Buckner, R. L. (2000).

Characterizing the hemodynamic response: effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing. *Neuroimage*, 11(6), 735-759.

- Minshew, N. J., & Goldstein, G. (2001). The pattern of intact and impaired memory functions in autism. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 42(8), 1095-1101.
- Mitchell, K. J., Johnson, M. K., Raye, C. L., Mather, M., & D'esposito, M. (2000). Aging and reflective processes of working memory: binding and test load deficits. *Psychology and aging*, 15(3), 527.
- Mohn, C., Sundet, K., & Rund, B. R. (2014). The relationship between IQ and performance on the MATRICS consensus cognitive battery. *Schizophrenia Research: Cognition*, 1(2), 96-100.
- Monti, M. M. (2011). Statistical analysis of fMRI time-series: a critical review of the GLM approach. *Frontiers in human neuroscience*, 5.
- Morgan, C. N., Roy, M., & Chance, P. (2003). Psychiatric comorbidity and medication use in autism: A community survey. *The Psychiatrist*, 27(10), 378-381.
- Mottron, L., & Burack, J. A. (2001). Enhanced perceptual functioning in the development of autism.
- Mottron, L., Dawson, M., Soulières, I., Hubert, B., & Burack, J. (2006). Enhanced perceptual functioning in autism: an update, and eight principles of autistic perception. *Journal of autism and developmental disorders*, 36(1), 27-43.
- Muhle, R., Trentacoste, S. V., & Rapin, I. (2004). The genetics of autism. *Pediatrics*, 113(5), e472-e486.
- Mukerji, C., Mottron, L., & McPartland, J. C. (2013). Enhanced Perceptual Functioning. In *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders* (pp. 1117-1118). Springer New York.
- Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends in cognitive sciences*, 16(5), 292-305.
- O'Hearn, K., Asato, M., Ordaz, S., & Luna, B. (2008). Neurodevelopment and executive function in autism. *Development and psychopathology*, 20(4), 1103-1132.
- Olson, I. R., Page, K., Moore, K. S., Chatterjee, A., & Verfaellie, M. (2006). Working memory for conjunctions relies on the medial temporal lobe. *Journal of Neuroscience*, 26(17), 4596-4601.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human brain mapping*, 25(1), 46-59.
- Owen, A. M., Stern, C. E., Look, R. B., Tracey, I., Rosen, B. R., & Petrides, M. (1998). Functional organization of spatial and nonspatial working memory processing within the human lateral frontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(13), 7721-7726.
- Ozonoff, S., & Jensen, J. (1999). Brief report: Specific executive function profiles in three neurodevelopmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 29(2), 171-177.

- Ozonoff, S., & McEvoy, R. E. (1994). A longitudinal study of executive function and theory of mind development in autism. *Development and psychopathology*, 6(3), 415-431.
- Ozonoff, S., & Strayer, D. L. (2001). Further evidence of intact working memory in autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 31(3), 257-263.
- Panerai, S., Tasca, D., Ferri, R., Genitori D'Arrigo, V., & Elia, M. (2014). Executive functions and adaptive behaviour in autism spectrum disorders with and without intellectual disability. *Psychiatry journal*, 2014.
- Parra, M. A., Della Sala, S., Logie, R. H., & Morcom, A. M. (2014). Neural correlates of shape-color binding in visual working memory. *Neuropsychologia*, 52, 27-36.
- Paulesu, E., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362(6418), 342.
- Prabhakaran, V., Narayanan, K., Zhao, Z., & Gabrieli, J. D. E. (2000). Integration of diverse information in working memory within the frontal lobe. *Nature neuroscience*, 3(1), 85.
- Pellicano, E., Maybery, M., Durkin, K., & Maley, A. (2006). Multiple cognitive capabilities/deficits in children with an autism spectrum disorder: "Weak" central coherence and its relationship to theory of mind and executive control. *Development and psychopathology*, 18(1), 77-98.
- Pellicano, E. (2012). The development of executive function in autism. *Autism research and treatment*, 2012.
- Pennington, B. F., & Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of child psychology and psychiatry*, 37(1), 51-87.
- Piekema, C., Kessels, R. P., Mars, R. B., Petersson, K. M., & Fernández, G. (2006). The right hippocampus participates in short-term memory maintenance of object-location associations. *Neuroimage*, 33(1), 374-382.
- Piekema, C., Kessels, R. P., Rijpkema, M., & Fernández, G. (2009). The hippocampus supports encoding of between-domain associations within working memory. *Learning & Memory*, 16(4), 231-234.
- Piekema, C., Rijpkema, M., Fernández, G., & Kessels, R. P. (2010). Dissociating the neural correlates of intra-item and inter-item working-memory binding. *PloS one*, 5(4), e10214.
- Pilgrim, B. M., Meyers, J. E., Bayless, J., & Whetstone, M. M. (1999). Validity of the Ward seven-subtest WAIS-III short form in a neuropsychological population. *Applied Neuropsychology*, 6(4), 243-246.
- Prior, M., & Hoffmann, W. (1990). Brief report: Neuropsychological testing of autistic children through an exploration with frontal lobe tests. *Journal of autism and developmental disorders*, 20(4), 581-590.
- Ranganath, C., & Blumenfeld, R. S. (2005). Doubts about double dissociations between short-and long-term memory. *Trends in cognitive sciences*, 9(8), 374-380.
- Repovš, G., & Baddeley, A. (2006). The multi-component model of working memory:

- Explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*, 139(1), 5-21.
- Richdale, A. L., & Schreck, K. A. (2009). Sleep problems in autism spectrum disorders: prevalence, nature, & possible biopsychosocial aetiologies. *Sleep medicine reviews*, 13(6), 403-411.
- Ring, H. A., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Williams, S. C., Brammer, M., Andrew, C., & Bullmore, E. T. (1999). Cerebral correlates of preserved cognitive skills in autism: a functional MRI study of embedded figures task performance. *Brain*, 122(7), 1305- 1315.
- Ring, M., Gaigg, S. B., & Bowler, D. M. (2015). Object-location memory in adults with autism spectrum disorder. *Autism Research*, 8(5), 609-619.
- Ring, M., Gaigg, S. B., & Bowler, D. M. (2016). Relational memory processes in adults with autism spectrum disorder. *Autism Research*, 9(1), 97-106.
- Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A. R., Schulz, J. B., ... & Eickhoff, S. B. (2012). Modelling neural correlates of working memory: a coordinate-based meta-analysis. *Neuroimage*, 60(1), 830-846.
- Rump, K. M., Giovannelli, J. L., Minshew, N. J., & Strauss, M. S. (2009). The development of emotion recognition in individuals with autism. *Child development*, 80(5), 1434-1447.
- Russell, J., Jarrold, C., & Henry, L. (1996). Working memory in children with autism and with moderate learning difficulties. *Journal of child psychology and psychiatry*, 37(6), 673-686.
- Russell, J., Jarrold, C., & Hood, B. (1999). Two intact executive capacities in children with autism: Implications for the core executive dysfunctions in the disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29(2), 103-112.
- Salter, G., Seigal, A., Claxton, M., Lawrence, K., & Skuse, D. (2008). Can autistic children read the mind of an animated triangle?. *Autism*, 12(4), 349-371.
- Salthouse, T. A. (1994). The aging of working memory. *Neuropsychology*, 8(4), 535.
- Salthouse, T. A., Kausler, D. H., & Saults, J. S. (1988). Investigation of student status, background variables, and feasibility of standard tasks in cognitive aging research. *Psychology and Aging*, 3(1), 29.
- Schumann, C. M., Hamstra, J., Goodlin-Jones, B. L., Lotspeich, L. J., Kwon, H., Buonocore, M. H., ... & Amaral, D. G. (2004). The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *Journal of neuroscience*, 24(28), 6392-6401.
- Schuwerk, T., Vuori, M., & Sodian, B. (2015). Implicit and explicit theory of mind reasoning in autism spectrum disorders: the impact of experience. *Autism*, 19(4), 459-468.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 20(1), 11.
- Semino, S., Ring, M., Bowler, D. M., & Gaigg, S. B. (2018). The influence of task demands, verbal ability and executive functions on item and source memory in

- Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 48(1), 184-197.
- Senju, A. (2012). Spontaneous theory of mind and its absence in autism spectrum disorders. *The Neuroscientist*, 18(2), 108-113.
- Sergeant, J. A., Geurts, H., & Oosterlaan, J. (2002). How specific is a deficit of executive functioning for attention-deficit/hyperactivity disorder?. *Behavioural brain research*, 130(1-2), 3-28.
- Shafritz, K. M., Gore, J. C., & Marois, R. (2002). The role of the parietal cortex in visual feature binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(16), 10917-10922.
- Shangraw, K. (2007). Autism spectrum disorders. *Conditions in occupational therapy: Effect on occupational performance*, 3, 23-50.
- Silk, T. J., Rinehart, N., Bradshaw D Sc, J. L., Tonge, B., Egan, G., O'Boyle, M. W., & Cunnington, R. (2006). Visuospatial processing and the function of prefrontal-parietal networks in autism spectrum disorders: a functional MRI study. *American Journal of Psychiatry*, 163(8), 1440-1443.
- Sinzig, J., Morsch, D., Bruning, N., Schmidt, M. H., & Lehmkuhl, G. (2008). Inhibition, flexibility, working memory and planning in autism spectrum disorders with and without comorbid ADHD-symptoms. *Child and adolescent psychiatry and mental health*, 2(1), 4.
- Sinzig, J., Vinzelberg, I., Evers, D., & Lehmkuhl, G. (2014). Executive function and attention profiles in preschool and elementary school children with autism spectrum disorders or ADHD. *International Journal of Developmental Disabilities*, 60(3), 144-154.
- Squire, L. R., Stark, C. E., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu. Rev. Neurosci.*, 27, 279-306.
- Smalley, S. L. (1991). Genetic influences in autism. *Psychiatric Clinics of North America*.
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1995). *Working memory in humans: Neuropsychological evidence*. The MIT Press.
- Snodgrass, J. G., & Corwin, J. (1988). Pragmatics of measuring recognition memory: applications to dementia and amnesia. *Journal of Experimental Psychology: General*, 117(1), 34.
- Solomon, M., Ozonoff, S. J., Cummings, N., & Carter, C. S. (2008). Cognitive control in autism spectrum disorders. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 26(2), 239-247.
- Solomon, M., Ozonoff, S. J., Ursu, S., Ravizza, S., Cummings, N., Ly, S., & Carter, C. S. (2009). The neural substrates of cognitive control deficits in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia*, 47(12), 2515-2526.
- Song, J. H., & Jiang, Y. (2006). Visual working memory for simple and complex features: An fMRI study. *Neuroimage*, 30(3), 963-972.

- Soulières, I., Dawson, M., Samson, F., Barbeau, E. B., Sahyoun, C. P., Strangman, G. E., ... & Mottron, L. (2009). Enhanced visual processing contributes to matrix reasoning in autism. *Human brain mapping*, 30(12), 4082-4107.
- Stahlberg, O., Soderstrom, H., Rastam, M., & Gillberg, C. (2004). Bipolar disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders in adults with childhood onset AD/HD and/or autism spectrum disorders. *Journal of neural transmission*, 111(7), 891-902.
- Steele, S. D., Minshew, N. J., Luna, B., & Sweeney, J. A. (2007). Spatial working memory deficits in autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 37(4), 605-612.
- Steffenburg, S., Steffenburg, U., & Gillberg, C. (2003). Autism spectrum disorders in children with active epilepsy and learning disability: comorbidity, pre-and perinatal background, and seizure characteristics. *Developmental medicine and child neurology*, 45(11), 724-730.
- Sturmey, P., Sevin, J. A., 1994. Defining and Assessing Autism. Dans Matson, J. L. (Ed.). *Autism in children and adults: Etiology, assessment, and intervention*. Wadsworth Publishing Company.
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological research*, 63(3-4), 289-298.
- Taconnat, L., & Lemaire, P. (2014). Fonctions exécutives, vieillissement cognitif et variations stratégiques. *Psychologie française*, 59(1), 89-100.
- Thomas, K. M., King, S. W., Franzen, P. L., Welsh, T. F., Berkowitz, A. L., Noll, D. C., ... & Casey, B. J. (1999). A developmental functional MRI study of spatial working memory. *Neuroimage*, 10(3), 327-338.
- Todd, J. J., & Marois, R. (2004). Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. *Nature*, 428(6984), 751.
- Tordjman, S. (2002). Les instruments d'évaluation de l'autisme: intérêts et limites. *La psychiatrie de l'enfant*, 45(2), 533-558.
- Turriziani, P., Fadda, L., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2004). Recognition memory for single items and for associations in amnesic patients. *Neuropsychologia*, 42(4), 426-433.
- Ungerleider, L. G., Courtney, S. M., & Haxby, J. V. (1998). A neural system for human visual working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(3), 883-890.
- Valeri, G., & Speranza, M. (2009). Modèles neuropsychologiques dans l'autisme et les troubles envahissants du développement. *Développements*, (1), 34-48.
- Verté, S., Geurts, H. M., Roeyers, H., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A. (2006). The relationship of working memory, inhibition, and response variability in child psychopathology. *Journal of Neuroscience Methods*, 151(1), 5-14.
- Via, E., Radua, J., Cardoner, N., Happé, F., & Mataix-Cols, D. (2011). Meta-analysis of gray matter abnormalities in autism spectrum disorder: should Asperger disorder be subsumed under a broader umbrella of autistic spectrum disorder?. *Archives of general psychiatry*, 68(4), 409-418.

- Vogan, V. M., Morgan, B. R., Lee, W., Powell, T. L., Smith, M. L., & Taylor, M. J. (2014). The neural correlates of visuo-spatial working memory in children with autism spectrum disorder: effects of cognitive load. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 6(1), 19.
- Volkmar, F. R. (2013). Perception. Dans Mottron, L., Soulières, I., & Dawson, M. (dir.), *Encyclopedia of autism spectrum disorders*. New York: Springer.
- Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(4), 255-274.
- Wallace, G. L., Dankner, N., Kenworthy, L., Giedd, J. N., & Martin, A. (2010). Age-related temporal and parietal cortical thinning in autism spectrum disorders. *Brain*, 133(12), 3745-3754.
- Weissman, D. H., Perkins, A. S., & Woldorff, M. G. (2008). Cognitive control in social situations: a role for the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroimage*, 40(2), 955-962.
- Wendelken, C., Bunge, S. A., & Carter, C. S. (2008). Maintaining structured information: an investigation into functions of parietal and lateral prefrontal cortices. *Neuropsychologia*, 46(2), 665-678.
- Williams, D. L., Goldstein, G., & Minshew, N. J. (2006). The profile of memory function in children with autism. *Neuropsychology*, 20(1), 21.
- Williams, D. L., Goldstein, G., Carpenter, P. A., & Minshew, N. J. (2005). Verbal and spatial working memory in autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 35(6), 747.
- Yeh, Y. Y., Kuo, B. C., & Liu, H. L. (2007). The neural correlates of attention orienting in visuospatial working memory for detecting feature and conjunction changes. *Brain research*, 1130, 146-157.
- Zilbovicius, M., Meresse, I., Chabane, N., Brunelle, F., Samson, Y., & Boddaert, N. (2006). Autism, the superior temporal sulcus and social perception. *Trends in neurosciences*, 29(7), 359-366.

